

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAIANE SZCZERBOWSKI

ESTUDO DA REATIVIDADE DE 2-ARIL-SULFÓXIDO-2-OXAZOLINAS

2011



DAIANE SZCZERBOWSKI

## ESTUDO DA REATIVIDADE DE 2-ARIL-SULFÓXIDO-2-OXAZOLINAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Química, área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

Szczerbowski, Daiane  
Estudo da reatividade de 2-aril-sulfóxido-2-oxazolinas / Daiane  
Szczerbowski. – Curitiba, 2011.  
70 f. : il.; tabs.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor  
de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química  
Orientador: Alfredo Ricardo Marques de Oliveira  
Bibliografia: p. 44-48

1. Reatividade (Química). 2. Sulfóxidos. 3. Lactonas. I. Oliveira,  
Alfredo Ricardo Marques de. II. Título.

CDD 541.393

TERMO DE APROVAÇÃO

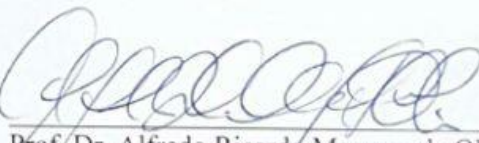
ESTUDO DA REATIVIDADE DE 2-ARILSUFOXIDO-2-OXAZOLINAS

por

**DAIANE SZCZERBOWSKI**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de  
Mestre no Programa de Pós-Graduação em Química,  
pela Comissão Examinadora composta por:

Orientador:

  
Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira  
Dep. de Química – UFPR

Prof. Dr. Alcindo Aparecido dos Santos  
Instituto de Química – USP



Profª Drª Maria Aparecida Ferreira Cesar-Oliveira  
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 26 de agosto de 2011.

## Agradecimentos

Agradeço à Deus, por sempre iluminar minha vida.

Agradeço à minha família por sempre me apoiar e estar ao meu lado quando precisei. Principalmente aos meus pais Norberto e Sigridt com seu amor incondicional. Aos meus irmãos por todos momentos que já vivemos juntos e pelas dificuldades superadas. Amo muito vocês!

Ao Prof.<sup>o</sup> Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira por ter me mostrado toda beleza da química. Agradeço também pela orientação, paciência, bom humor e diversas lições que já me ensinou.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Aparecida Ferreira Cesar Oliveira pelas inúmeras contribuições nas bancas de qualificação e defesa. Agradeço também pelo carinho e delicadeza com que sempre me tratou, especialmente quando mais precisei.

Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Paulo Henrique Gorgatti Zarbin pelas contribuições no exame de qualificação.

Ao Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Alcindo A. dos Santos pela participação na banca de defesa e suas valiosas contribuições para este trabalho.

Ao Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Andersson Barison pelas inúmeras ajudas em RMN e pela sua amizade e à Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Francinete Campos pelos conselhos e amizade também.

Aos amigos da Síntese Orgânica, Murilo, Guilherme, Cleverson, Leonardo, Priscila, Flávia e o Zé pela amizade, companheirismo e risadas.

À minha irmã Danielle por ter me encantado com a química e pelo companheirismo desde a graduação; e agora principalmente pela força e pelas orações para que tudo desse certo.

Aos amigos de 2004 pela amizade quase inseparável, Bauru, Débora, Denis, Pavesi, Claudio, Lutcho e Dive.

Agradecimento especial às inúmeras noites trabalhando acompanhada pelo Murilo, Janjão e Diogo.

À Dani, Andréia, Ana Paula e Agne pelas inúmeras noites de descontração e desabafo.  
À todos os amigos que vivenciaram comigo esses anos principalmente nas festas, feijoadas e baralho, tenho certeza que sem eles seria muito mais difícil.

À minha oma Ursula (em memória), que foi um exemplo de pessoa para mim e de quem guardo um amor e uma saudade sem igual.

À Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade de desenvolver minha pesquisa.

À CAPES pela bolsa concedida

À todos funcionários e professores do Departamento de Química pelo conhecimento.

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me incentivaram e não mediram esforços para que eu pudesse realizar meus sonhos.

## Índice de esquemas

Esquema 1: Método clássico de preparação de 2-oxazolinas.....	1
Esquema 2: Mecanismo de formação de oxazolina catalisada por $H_3BO_3$ .....	2
Esquema 3: Formação do ânion da oxazolina.....	2
Esquema 4: Primeira alquilação empregando oxazolinas.....	3
Esquema 5: Mecanismo de formação do ânion da oxazolina seguido da alquilação.....	3
Esquema 6: Processo de remoção do grupo sulfóxido.....	5
Esquema 7: Principais processos de obtenção de sulfóxidos.....	6
Esquema 8: Método de Andersen para obtenção de sulfóxido quiral.....	6
Esquema 9: Metodologias de oxidação desenvolvidos por Kagan e Modena.....	7
Esquema 10: Metodologia desenvolvida por Ellman.....	7
Esquema 11: Redução estereosseletiva de $\beta$ -cetossulfóxido.....	8
Esquema 12: Redução estereosseletiva de um $\delta$ -alcoxido- $\beta$ -cetossulfóxido.....	8
Esquema 13: Reação de Diels-Alder intramolecular na presença de grupo sulfinil.....	10
Esquema 14: Primeira reação estereosseletiva envolvendo um $\alpha$ sulfóxido carbânion.....	10
Esquema 15: Estudos da seletividade de alquilação de ânion $\alpha$ sulfinil.....	11
Esquema 16: Síntese realizada por Greene e colaboradores.....	12
Esquema 17: Síntese das lactonas (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ) e (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-hidróxi-4-hidróximetil-4-butanolida.....	13
Esquema 18: Reação de formação das oxazolinas <b>4</b> e <b>5</b> .....	15
Esquema 19: Reação de redução da valina.....	16
Esquema 20: Produtos das reações de oxidação investigadas.....	18
Esquema 21: Melhor metodologia encontrada na oxidação do sulfeto <b>4</b> .....	18
Esquema 22: Reação de oxidação da oxazolina <b>5</b> utilizando UHP.....	19
Esquema 23: Teste de hidrólise da oxazolina <b>5</b> .....	20
Esquema 24: Representação esquemática da possibilidade de hidrólise da oxazolina <b>6</b> .....	21
Esquema 25: Preparação da amida <b>10</b> .....	22
Esquema 26: Oxidação da amida <b>10</b> e etapa de ciclização da sulfóxido amida <b>7</b> .....	23
Esquema 27: Oxidação da amida <b>11</b> , seguida da tentativa de ciclização da molécula.....	23
Esquema 28: Método de preparação da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina ( <b>13</b> ).....	25
Esquema 29: Método de preparação da oxazolina <b>15</b> .....	25
Esquema 30: Produtos de adição da oxazolina <b>15</b> ao aldeído <b>16</b> .....	27
Esquema 31: Reação de lactonização levando aos produtos <b>18A</b> e <b>18B</b> .....	30



## Índice de figuras e tabelas

Figura 1: Sistemas da 2,3 e 4-oxazolina .....	1
Figura 2: Representação estrutural da ligação S-O.....	4
Figura 3: Estrutura do Omeprazol.....	4
Figura 4: Estrutura das lactonas bioativas produtos da hidrólise do(+)-antimycina.....	11
Figura 5: Estrutura da Prostaglandina PGE <sub>2</sub> .....	12
Figura 6: Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da (S)-2-metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina ( <b>5</b> ).....	17
Figura 7: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do sulfóxido <b>8</b> .....	20
Figura 8: Estrutura das amidas <b>10</b> e <b>11</b> .....	22
Figura 9: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup> H da oxazolina <b>15</b> .....	26
Figura 10: Estabilização do ânion da oxazolina <b>15</b> pelo zinco.....	27
Figura 11: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C quantitativo do bruto dos produtos de adição <b>17A</b> e <b>17B</b> .....	28
Figura 12: Espectro completo e expansão do RMN de <sup>1</sup> H do produto <b>17A</b> .....	29
Figura 13: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C do produto majoritário <b>17A</b> .....	30
Figura 14: Espectro completo e expansão do RMN de <sup>1</sup> H da lactona <b>18A</b> .....	31
Figura 15: Estrutura das lactonas isoladas <b>18A</b> e <b>18B</b> com os hidrogênios geminais e suas respectivas constantes de acoplamento.....	32
Figura 16: Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da lactona minoritária <b>18B</b> .....	32
Figura 17: Estado de transição da adição do ânion de zinco da oxazolina <b>15</b> ao aldeído <b>16</b> .....	33
Figura 18: Estrutura da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina ( <b>4</b> ).....	35
Figura 19: Estrutura da (S)-2-metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina ( <b>5</b> ).....	36
Figura 20: Estrutura do (S)-2-amino-3-metil-1-butanol ( <b>2</b> ).....	37
Figura 21: Estrutura da 2-metil(fenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina ( <b>6</b> ).....	37
Figura 22: Estrutura da 2-metil(fenil-sulfinil)-4-isopropil-2-oxazolina ( <b>8</b> ).....	38
Figura 23: Estrutura da amida <b>10</b> .....	39
Figura 24: Estrutura da amida <b>11</b> .....	39
Figura 25: Estrutura da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina ( <b>13</b> ).....	40
Figura 26: Estrutura da (R)-2-metil(4-metilfenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina ( <b>15</b> ).....	40
Figura 27: Produto majoritário <b>17A</b> da adição do dioxazolinilzinco ao (R)-2,3-ciclohexilideno-(D)-gliceraldeído ( <b>16</b> ).....	41

Figura 28: Produto minoritário <b>17B</b> da adição do dioxazolinilzinco ao ( <i>R</i> )-2,3-ciclohexilideno-(D)-gliceraldeído ( <b>16</b> ).....	42
Figura 29: Estrutura da lactona majoritária <b>18A</b> .....	43
Figura 30: Estrutura da lactona minoritária <b>18B</b> .....	43
 Tabela 1: Seletividade apresentada na redução de um $\delta$ -alcoxido- $\beta$ -cetossulfóxido.....	9
Tabela 2: Influência do átomo adjacente ao carbono no deslocamento dos hidrogênios metilênicos $\alpha$ -oxazolina.....	17
Tabela 3: Comparação entre os deslocamentos químicos das oxazolinas e amidas.....	24

## Lista de abreviaturas

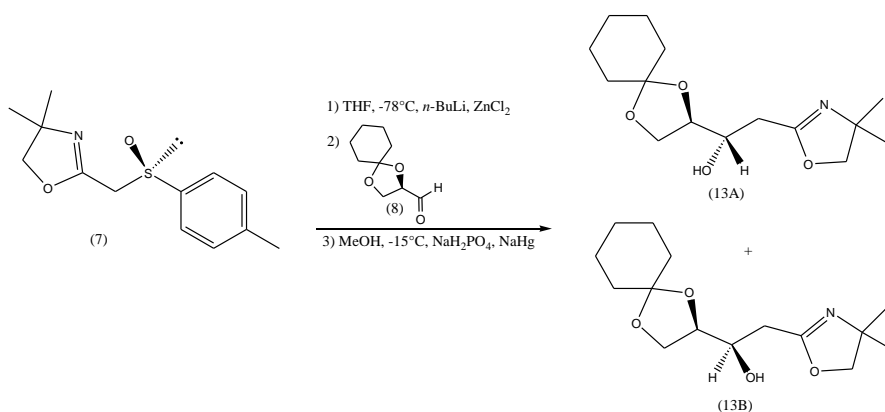
Bn	Benzil
$^{13}\text{C}$ RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
CCD	Cromatografia em camada delgada
$\text{CDCl}_3$	Clorofórmio deuterado
$\text{CD}_3\text{OD}$	Metanol deuterado $\text{d}_4$
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddq	Duplo quarteto de quarteto
DIBAL	Hidreto de diisobutilalumínio
$^1\text{H}$ RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio 1
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil lítio
PMB	<i>p</i> -metóxibenzil
Py	Piridina
Ra	Grupamento ligado na posição axial
Re	Grupamento ligado na posição equatorial
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilyl
THF	Tetrahidrofurano
t	triplete
$\delta$	deslocamento químico

## Resumo

Neste trabalho, são apresentados resultados de estudos da reatividade de sulfóxidos na posição  $\beta$  oxazolina, visando a síntese de lactonas bioativas.

Inicialmente foi feita a síntese de sulfóxidos racêmicos, visando a separação de seus diastereoisômeros. Porém devido à baixos rendimentos e produtos de hidrólise, outra metodologia foi abordada.

A oxazolina funcionalizada pelo sulfóxido quiral foi preparada à partir da metodologia de Andersen, onde foi feita uma reação de substituição no átomo de enxofre obtendo o produto com inversão no sulfóxido. O ânion de zinco gerado dessa oxazolina foi adicionado ao (R)-ciclohexilideno-2-3-gliceraldeído para estudo da seletividade promovida pelo sulfóxido quiral. A estereoquímica das lactonas obtidas permitiu a atribuição do modelo para o estado de transição da adição.

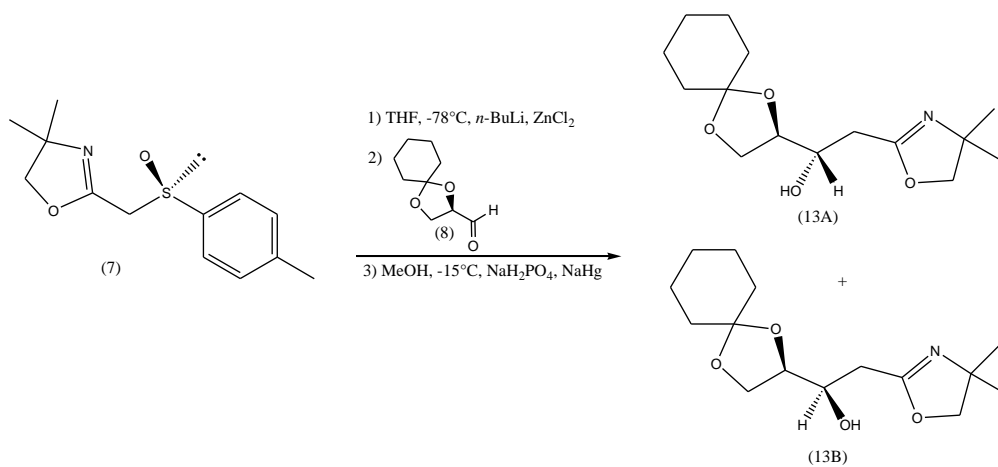


## Abstract

In this work, it is described the study of the reactivity of the sulfoxide group  $\beta$  to oxazoline, aiming the synthesis of bioactive lactones.

Initially the sulfoxides were synthesized in the racemic form, looking for the separation of the diastereoisomers. However, due to low yields and hydrolysis subproducts, another methodology was used.

The oxazoline bearing a chiral sulfoxide was synthesized using a method developed by Andersen, where the substitution on the sulfur atom afforded a product with inverted stereochemistry on the atom of sulfur. The zinc anion generated from this oxazoline was added to the (*R*)-cyclohexylidene-2,3-glycerinaldehyde for the study of the selectivity or asymmetric induction promoted by the chiral sulfoxide group. The stereochemistry of the lactones allowed to attribute the mechanistic pathway of the addition.



## Sumário

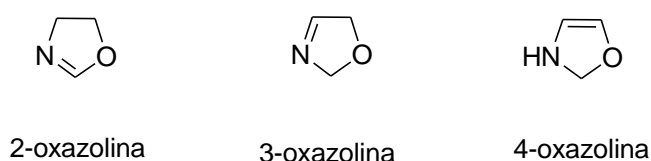
Agradecimentos .....	i
Índice de esquemas .....	iv
Índice de figuras e tabelas .....	v
Lista de abreviaturas .....	vii
Resumo .....	viii
Abstract.....	ix
1. Introdução .....	1
1.1 Oxazolina.....	1
1.1.1 Síntese de oxazolinas.....	1
1.1.2 Ânion da oxazolina.....	2
1.2 Sulfóxidos.....	4
1.2.1 Sulfóxido opticamente ativo.....	4
1.2.2 Sulfóxidos como auxiliares quirais .....	5
1.2.3 Síntese de sulfóxidos .....	6
1.2.3.1 Método de Andersen.....	6
1.2.3.2 Metodologias oxidativas.....	6
1.2.4 Aplicação de sulfóxidos quirais.....	7
1.2.4.1 Reações de redução.....	7
1.2.4.2 Sulfóxidos em reações Diels-Alder.....	9
1.2.4.3 Sulfóxidos na estabilização de carbânions.....	10
1.3 Lactonas bioativas .....	11
2. Objetivos.....	14
3. Resultados e discussão .....	15
3.1 Síntese das oxazolinas <b>4</b> e <b>5</b> .....	15
3.1.1 Análise das oxazolinas <b>4</b> e <b>5</b> .....	16
3.2 Síntese dos sulfóxidos <b>6</b> e <b>8</b> .....	18
3.2.1 Análise das oxazolinas <b>6</b> e <b>8</b> .....	19
3.3 Síntese das amidas <b>10</b> e <b>11</b> e sulfóxido amidas <b>7</b> e <b>9</b> .....	22
3.3.1 Análise das amidas <b>10</b> e <b>11</b> e sulfóxido amidas <b>7</b> e <b>9</b> .....	23
3.4 Síntese da oxazolina <b>13</b> .....	24
3.5 Síntese da oxazolina <b>15</b> .....	25
3.5.1 Análise da oxazolina <b>15</b> .....	25

3.6 Adição do ânion de zinco da oxazolina <b>15</b> ao ( <i>R</i> )-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído <b>16</b> .....	26
3.6.1 Identificação e determinação da proporção dos produtos <b>17A</b> e <b>17B</b> .....	27
3.6.2 Análise dos produtos de adição <b>17A</b> e <b>17B</b> .....	28
3.7 Lactonização dos produtos de adição.....	30
3.7.1 Análise dos produtos de lactonização <b>18A</b> e <b>18B</b> .....	31
4. Conclusões.....	34
5. Procedimento experimental	
5.1 Método de preparo das oxazolinas <b>4</b> e <b>5</b> : .....	35
5.2 Método de preparo do valinol ( <b>2</b> ): .....	36
5.3 Método de preparo da oxazolina <b>6</b> : .....	37
5.4 Método de preparo da oxazolina <b>8</b> , utilizando UHP: .....	38
5.5 Método de preparo das amidas <b>10</b> e <b>11</b> .....	38
5.6 Método para preparo da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina ( <b>13</b> ):.....	39
5.7 Método de preparo da ( <i>R</i> )-2-metil(4-metilfenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina ( <b>15</b> ) .....	40
5.8 Método de preparo do dioxazolinilzinco: .....	41
5.9 Método de adição do dioxazolinilzinco ao aldeído <b>16</b> : .....	41
5.10 Método de preparo da lactona <b>18</b> .....	42
6. Referências bibliográficas .....	44
Apêndice – Espectros selecionados .....	49

## 1. Introdução

### 1.1 Oxazolina

Oxazolinas são heterociclos de cinco membros contendo uma dupla ligação, sendo que três sistemas são possíveis dependendo da posição da insaturação, onde as 2-oxazolinas são mais abordadas (Figura 1).<sup>[1]</sup> Por serem sistemas relativamente inertes, a primeira utilização de 2-oxazolinas foi com a função de proteção de ácidos carboxílicos.

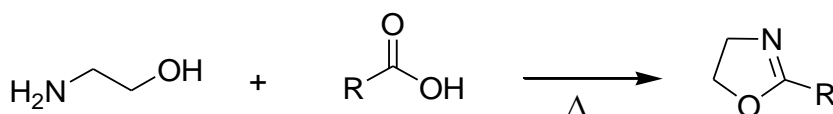


**Figura 1:** Sistemas da 2,3 e 4-oxazolina

Em um dos primeiros artigos de revisão era focado o uso de oxazolinas como aditivos para gasolina e óleos lubrificantes, inibidores de corrosão e nas indústrias têxtil, farmacêutica e fotográfica. Apenas no final da década de 60 foram iniciados estudos mais aprofundados sobre a reatividade de tais sistemas, tornando oxazolinas alvos interessantes para uso em síntese orgânica.

#### 1.1.1 Síntese de oxazolinas

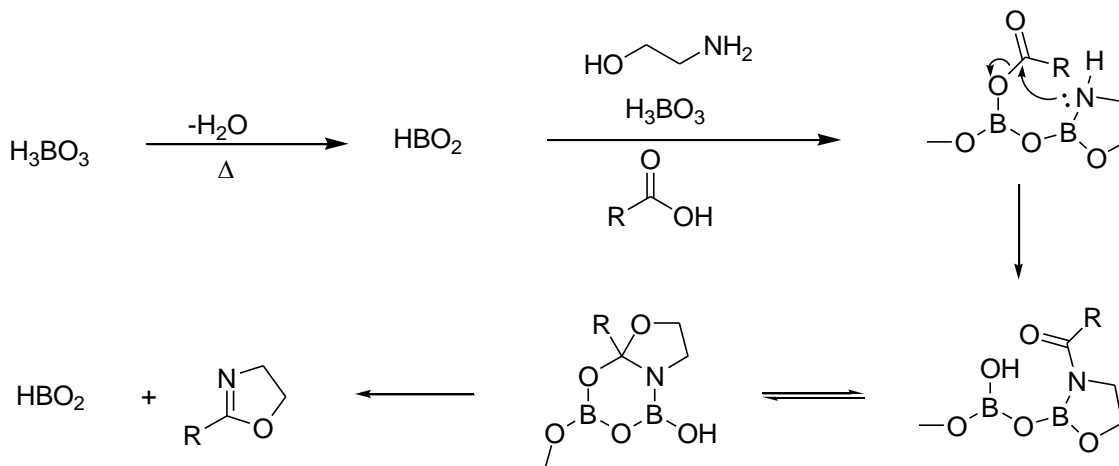
Diversas metodologias são conhecidas para síntese de 2-oxazolinas.<sup>[2]</sup> O método clássico e mais utilizado é o método direto, mostrado no Esquema 1, onde ocorre a condensação entre um ácido carboxílico e um  $\alpha$ -aminoálcool, sob aquecimento e remoção da água azeotropicamente ou utilizando um agente desidratante. Este método não pode ser usado nos casos onde se utiliza aminoálcoois voláteis ou quando há grupos funcionais sensíveis nos reagentes.



**Esquema 1:** Método clássico de preparação de 2-oxazolinas



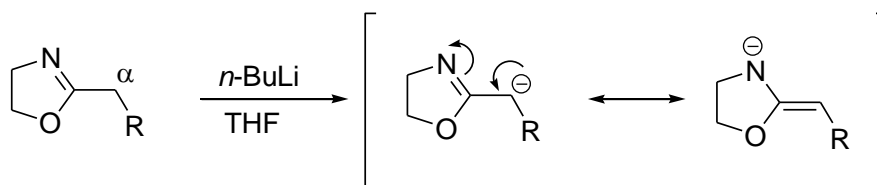
Outra metodologia desenvolvida por Barton utiliza ácido bórico como catalisador para promover a ciclização do anel da oxazolina, como é mostrado no Esquema 2 o mecanismo da reação.<sup>[3]</sup>



**Esquema 2:** Mecanismo de formação de oxazolina catalisada por  $\text{H}_3\text{BO}_3$

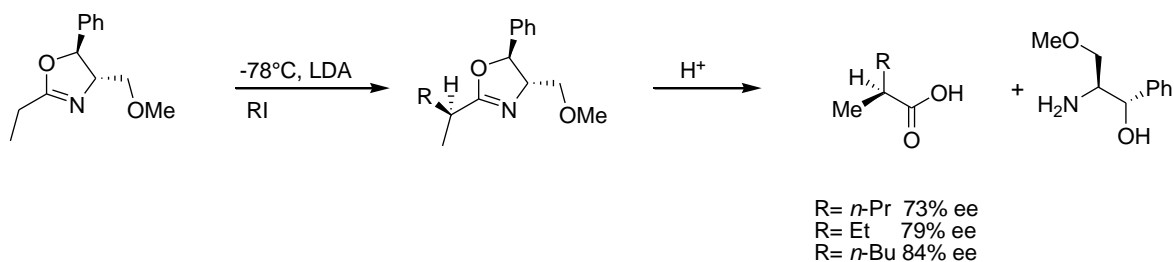
### 1.1.2 Ânion da oxazolina

Os hidrogênios do carbono  $\alpha$  oxazolina são ácidos e podem ser abstraídos formando o ânion da oxazolina que é estabilizado por ressonância como é mostrado no Esquema 3.<sup>[2]</sup>



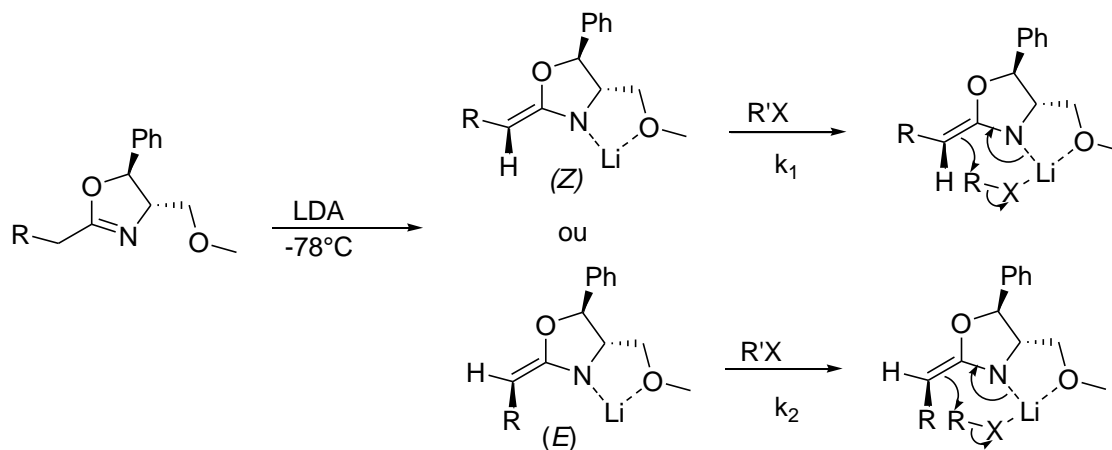
**Esquema 3:** Formação do ânion da oxazolina

Em 1974, Meyers realizou a primeira alquilação empregando oxazolinas.<sup>[4]</sup> Nesse estudo realizou a síntese assimétrica de ácidos carboxílicos com rendimentos ópticos de 73-84%, demonstrando que a assimetria da oxazolina quiral era transferida para a cadeia lateral alquilada, que após hidrólise levava à formação de ácidos  $\alpha$  substituídos ópticamente ativos e, ainda, o aminoálcool quiral era recuperado sem ocorrência de racemização (Esquema 4).



**Esquema 4:** Primeira alquilação empregando oxazolinás

O primeiro estudo mecanístico de formação do ânion da oxazolina foi feito em 1976 por Meyers.<sup>[5]</sup> Nesse trabalho, foi relatado que após abstração do próton ocorre a formação de uma mistura de dois isômeros termodinâmicos de sais de lítio. O mecanismo de formação foi descrito baseado nos resultados experimentais que mostraram que a temperatura de metalação da oxazolina não influenciava na seletividade da alquilação, já a temperatura que se realiza a alquilação sim, sendo que quanto mais baixa a temperatura maior o grau de indução e, ainda, a velocidade de adição e a concentração do eletrófilo também influenciam. Com base nesses resultados, surgiu a hipótese de que ocorria a conversão entre *E* e *Z*, e que a seletividade se dava devido ao aumento de  $k_1$  sobre  $k_2$  em menores temperaturas (Esquema 5).



**Esquema 5:** Mecanismo de formação do ânion da oxazolina seguido da alquilação

Porém, Meyers realizou estudos posteriores, feitos através de análises por RMN com enriquecimento de  $^{13}\text{C}$  à baixa temperatura, que mostraram que em uma faixa de temperatura de  $-30^\circ\text{C}$  à  $-78^\circ\text{C}$  não ocorre interconversão entre os isômeros *E* e *Z*, mas que a formação do ânion é seletiva, formando uma proporção de 95:5 de *E*:*Z*.<sup>[6]</sup> Sendo assim, é possível realizar alquilações seletivas através do controle da temperatura de formação do ânion da oxazolina.

## 1.2 Sulfóxidos

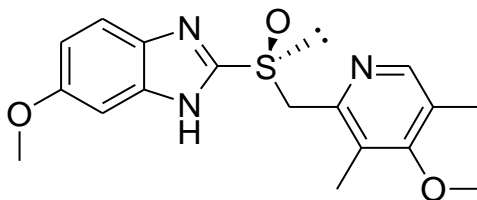
### 1.2.1 Sulfóxido opticamente ativo

O primeiro sulfóxido opticamente ativo foi descrito em 1926.<sup>[7]</sup> Esta descoberta foi de extrema importância para a discussão da ligação S-O e sobre a não planaridade do átomo de enxofre. À partir de cálculos moleculares para tal ligação, foi possível afirmar que não se trata de uma dupla ligação normal, mas sim, de uma dupla ligação semi-polar, sendo possível adotar uma nova representação estrutural para a ligação S-O como mostrado na Figura 2.



**Figura 2:** Representação estrutural da ligação S-O

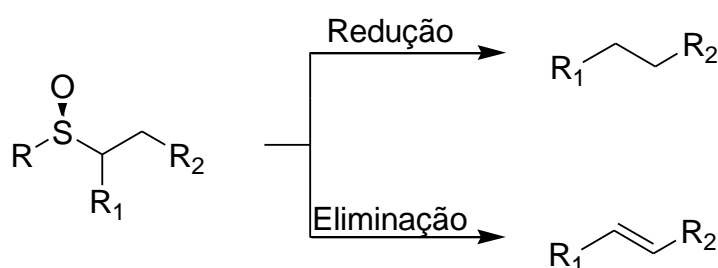
Muitos sulfóxidos quirais são conhecidos por possuir alta atividade biológica, sendo uma classe proeminente os sulfinil benzoimidazóis substituídos que agem como inibidores da bomba de prótons (PPIs), que representam uma poderosa classe de agentes antiúlcera. Nessa classe destaca-se o Omeprazol que é um dos medicamentos mais vendidos mundialmente, sendo lançado comercialmente na sua forma enantiomericamente pura em 2000 (Figura 3).<sup>[8]</sup> Sulfóxidos também são conhecidos agentes antibacteriais, antifungos, anti-hipertensivos, vasodilatadores, entre outros.<sup>[9]</sup>



**Figura 3:** Estrutura do Omeprazol

### 1.2.2 Sulfóxidos como auxiliares quirais

Inicialmente, compostos quirais de enxofre serviam apenas como modelos para estudos estereoquímicos e mecanísticos em reações de substituição nucleofílica no átomo de enxofre. Porém, logo foi notado que tais compostos tem grande valor em síntese assimétrica, uma vez que várias reações podem ser eficientemente estereocontroladas por auxiliares quirais de enxofre, tendo como vantagem a facilidade de remoção do grupamento sulfóxido através de redução ou eliminação (Esquema 6).<sup>[10]</sup>



**Esquema 6:** Processo de remoção do grupo sulfóxido

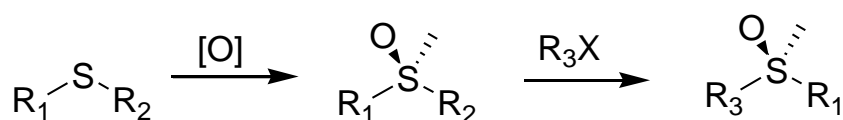
Nas últimas três décadas o uso de sulfóxidos como auxiliares quirais aumentou exponencialmente, estabelecendo o grupo sulfinil quiral como um dos controladores mais eficientes e versáteis na formação de ligações entre carbonos e carbono-oxigênio ou nitrogênio ou enxofre.<sup>[11]</sup>

Basicamente três fatores são responsáveis por essa eficácia: sua alta estabilidade óptica, em geral a racemização ocorre apenas em temperaturas superiores a 200°C, sua acessibilidade à ambas formas enantioméricas e sua eficiência em carregar a informação quiral, devido à grande diferença estereoeletrônica existente entre os três grupamentos ligados ao átomo de enxofre, permitindo a criação de um ambiente quiral bem definido. Adicionalmente devido à polarização da ligação S-O tanto o enxofre quanto o oxigênio podem coordenar a ácidos de Lewis e metais de transição, levando a estados de transição de geometria altamente rígidos.<sup>[12]</sup>

### 1.2.3 Síntese de sulfóxidos

Devido aos diversos fatores apresentados, a obtenção de sulfóxidos quirais se tornou de grande interesse nas últimas duas décadas, sendo que no início dos anos 90 ocorreu um real avanço na síntese de tais moléculas quando diversas metodologias foram desenvolvidas.<sup>[13]</sup>

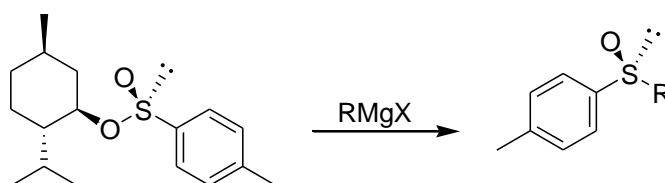
Há duas rotas principais para obtenção de sulfóxidos enantiopuros, oxidação e substituição nucleofílica. A metodologia oxidativa é a mais abordada devido a sua versatilidade e aplicabilidade, uma vez que a mesma rota pode ser utilizada para oxidar diversos sulfetos diferentes (Esquema 7).



**Esquema 7:** Principais processos de obtenção de sulfóxidos

#### 1.2.3.1 Método de Andersen

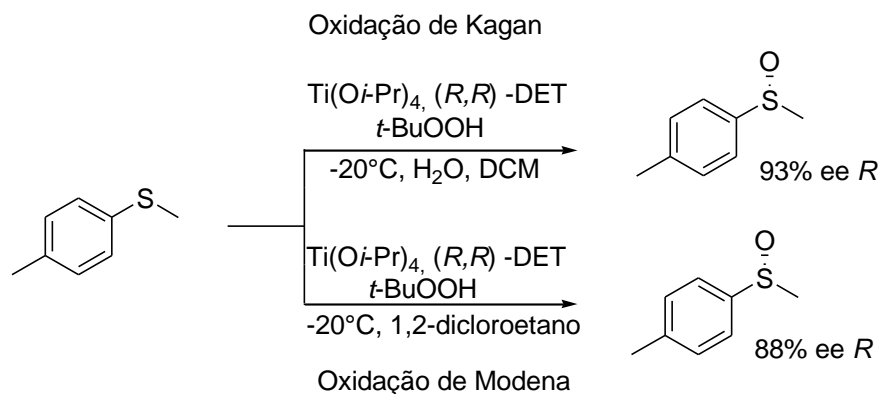
A metodologia mais conhecida para síntese de sulfóxido quiral de maneira não oxidativa é o método de Andersen,<sup>[14]</sup> que foi desenvolvida em 1962, que consiste em uma reação entre (-)-mentil-p-toluenosulfinato com um reagente organometálico, sendo que ocorre a inversão da configuração no átomo de enxofre (Esquema 8).



**Esquema 8:** Método de Andersen para obtenção de sulfóxido quiral

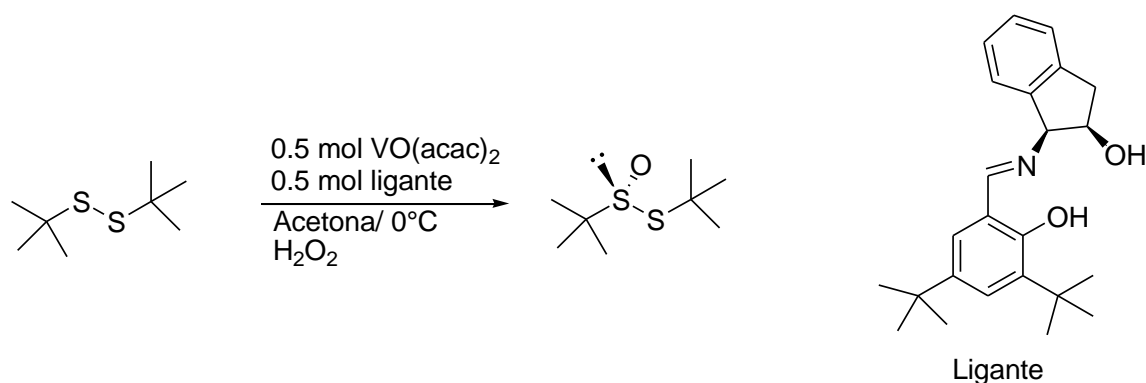
#### 1.2.3.2 Metodologias oxidativas

O método mais atrativo de se obter sulfóxidos enantiopuros é a oxidação assimétrica do sulfeto.<sup>[15]</sup> A maioria das oxidações assimétricas é feita através de catálise metálica. Os primeiros grandes avanços em oxidação catalisada por metal foram feitos pelos grupos de Kagan<sup>[16]</sup> e Modena,<sup>[17]</sup> que em 1984 independentemente desenvolveram metodologias baseadas na epoxidação de Sharpless, mostradas no Esquema 9.



**Esquema 9:** Metodologias de oxidação desenvolvidos por Kagan e Modena

Outras metodologias extensivamente abordadas para oxidação assimétrica utiliza catálise com vanádio. No trabalho reportado por Ellman e colaboradores, foi utilizado o  $\text{VO}(\text{acac})_2$ , um ligante quirais e  $\text{H}_2\text{O}_2$ , alcançando 86% de excesso enantiomérico, sendo que foi relatado que a adição lenta do  $\text{H}_2\text{O}_2$  era crucial para seletividade (Esquema 10). Esta metodologia é utilizada na indústria e mantém a seletividade na escala de quilogramas.<sup>[18]</sup>



**Esquema 10:** Metodologia desenvolvida por Ellman

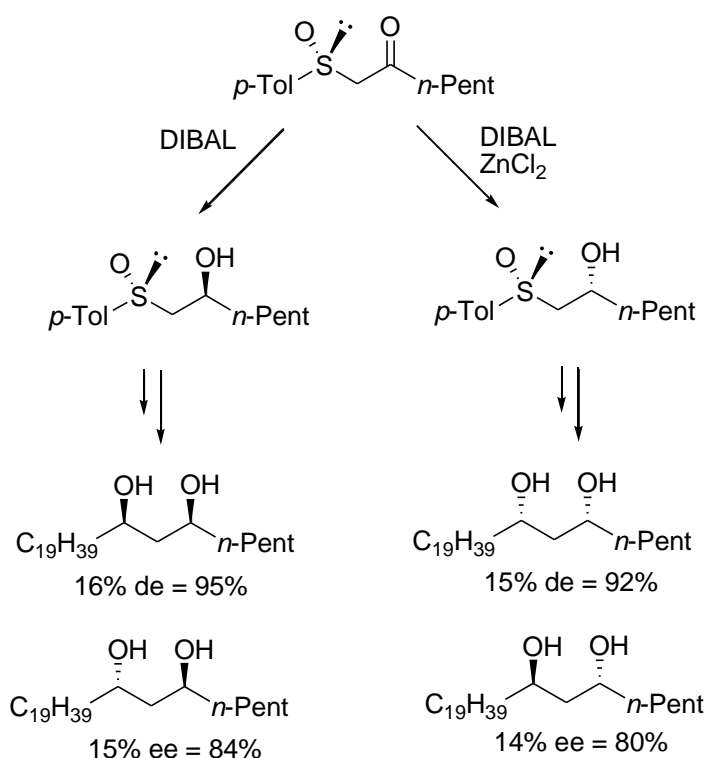
## 1.2.4 Aplicação de sulfóxidos quirais

### 1.2.4.1 Reações de redução

A redução de  $\beta$ -cetossulfóxidos quirais tem sido a reação mais extensivamente investigada e utilizada envolvendo a indução assimétrica de sulfóxidos quirais. O resultado da estereoquímica na redução do  $\beta$ -cetossulfóxido para formação de ambos

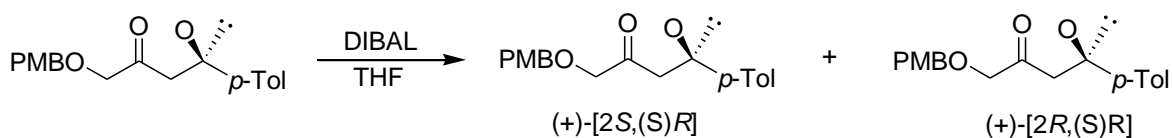
isômeros pode ser controlada pela configuração do sulfóxido, o agente redutor e a ausência ou presença de um ácido de Lewis.

Um exemplo interessante é o trabalho de Motohashi e colaboradores, onde foram sintetizados ambos diastereoisômeros dos  $\beta$ -hidróxisulfóxidos, moléculas precursoras dos heptacosano-6,8-dióis que são biologicamente ativos.<sup>[19]</sup> Como mostrado no Esquema 11, os dióis foram preparados através da redução do  $\beta$ -cetossulfóxido correspondente utilizando DIBAL na presença ou ausência de  $\text{ZnCl}_2$ .



**Esquema 11:** Redução estereosseletiva de  $\beta$ -cetossulfóxido

Em 2004, Colobert e colaboradores, realizaram um estudo do uso de diferentes hidretos para redução de um  $\beta$ -cetossulfóxido contendo uma função oxigenada no carbono C1, estudando ainda a utilização de DIBAL na presença de ácidos de Lewis (Esquema 12).<sup>[20]</sup>



**Esquema 12:** Redução estereosseletiva de um  $\delta$ -alcoxido-  $\beta$ -cetossulfóxido

Os resultados com os ácidos de Lewis testados podem ser observados na Tabela 1. Como esperado, quando a redução foi feita utilizando apenas DIBAL, o produto foi obtido em apenas um diastereoisômero. Quando foi utilizado DIBAL na presença de  $ZnX_2$  ( $X=Cl, Br, I$ ) a redução teve baixa estereosseletividade e levou à uma mistura quase equimolar dos dois diastereoisômeros. A origem da falta de seletividade pode ser explicada pela presença de uma função oxigenada no C1 do  $\beta$ -cetossulfóxido, o qual pode competir com o oxigênio do grupo sulfinil para a quelação com o átomo de zinco.

**Tabela 1:** Seletividade apresentada na redução de um  $\delta$ -alcoxido-  $\beta$ -cetossulfóxido

<i>Hidreto/ Ácido Lewis</i>	<i>Proporção (+)-[2S,(S)R]/ (+)-[2R,(S)R]</i>	<i>Rendimento %</i>
DIBAL	100/0	98
DIBAL/ $ZnCl_2$	50/50	62
DIBAL/ $ZnBr_2$	67/33	65
DIBAL/ $ZnI_2$	50/50	60
$LiAlH_4$	24/76	41
$NaBH_4$	36/64	99

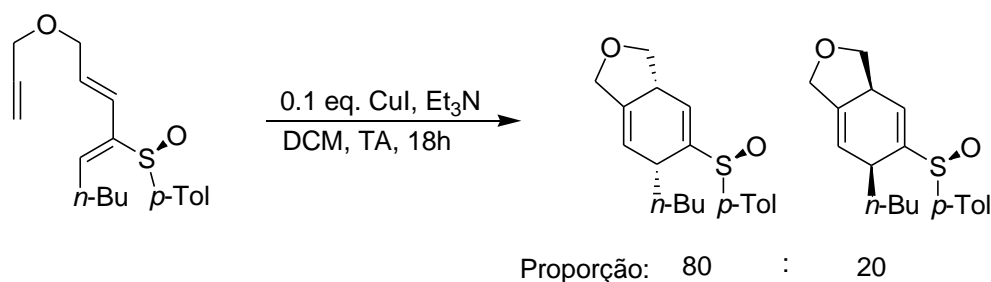
#### 1.2.4.2 Sulfóxidos em reações Diels-Alder

A combinação de uma reação Diels-Alder com a indução assimétrica exercida por sulfóxidos representa um método muito valioso para formação de ligações carbono-carbono de forma estereocontrolada.<sup>[21]</sup> O grupo sulfinil é um indutor quiral interessante em reações Diels-Alder assimétricas devido, principalmente, à três fatores: sua habilidade em diferenciar entre as faces diastereotópicas das duplas ligações vizinhas, a facilidade da transformação química do grupo sulfinil em diferentes grupos funcionais bem como sua total remoção sob condições brandas e a existência de diversas metodologias eficientes que permitem a formação de sulfóxidos enantioméricamente puros.

No estudo realizado por Pradilla e colaboradores, são estudadas reações de Diels-Alder intramoleculares, através da ciclização do dienino formado.<sup>[22]</sup> Na ausência do grupo sulfinil, essas cicloadições intramoleculares requerem condições térmicas drásticas que limitam suas aplicações em síntese. Vários catalisadores foram testados, como  $ZnI_2$  e  $ZnBr_2$ , os quais diminuíram o tempo de reação de 10 dias para 2 e 3 dias respectivamente e aumentaram a seletividade da reação moderadamente. O melhor catalisador encontrado foi



o ZnI que forneceu os produtos em uma proporção de 80:20 e o tempo de reação diminuiu para 18 horas, para o dienino apresentado no Esquema 13.

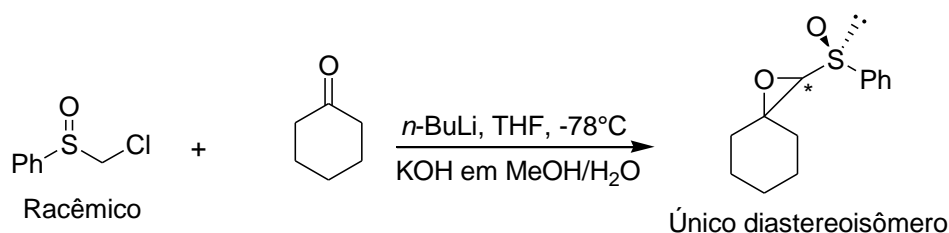


**Esquema 13:** Reação de Diels-Alder intramolecular na presença de grupo sulfinil

#### 1.2.4.3 Sulfóxidos na estabilização de carbânions

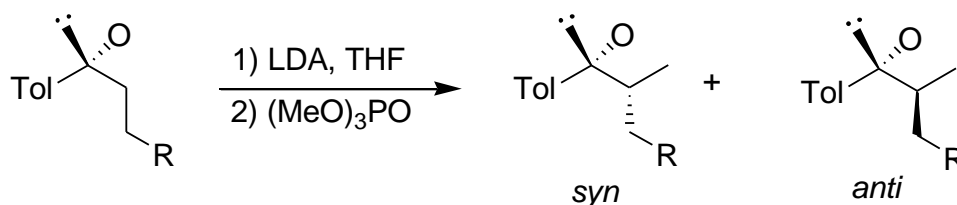
A habilidade do grupo sulfóxido em estabilizar uma carga negativa em um carbono adjacente levou ao desenvolvimento de procedimentos sintéticos baseados em carbânions  $\alpha$  sulfinil óticamente ativos. O uso desses carbânions para formação de ligação C-C via alquilação, ou adição à carbonila ou ligações dupla carbono-carbono ativadas tem sido extensivamente estudada nas últimas duas décadas.

Em 1962, Corey e Chaykovski reportaram pela primeira vez o uso de metilsulfinil carbânion em síntese orgânica.<sup>[23]</sup> Em seguida, em 1965, Wolfe e colaboradores perceberam que a troca de hidrogênio no benzilmetil sulfóxido ocorria de maneira estereoespecífica, através de análises de RMN,<sup>[24]</sup> fornecendo, então, a base para utilização de  $\alpha$  sulfinil carbânions em síntese estereosseletiva. Esses estudos preliminares foram seguidos pelas investigações de Durst que descreveu a primeira reação estereosseletiva envolvendo um  $\alpha$  sulfinil carbânion,<sup>[25]</sup> onde o clorometilfenil sulfóxido sofre uma reação de Darzen com ciclohexanona fornecendo apenas um diastereoisômero, não sendo definida a estereoquímica (Esquema 14).



**Esquema 14:** Primeira reação estereosseletiva envolvendo um  $\alpha$  sulfóxido carbânion

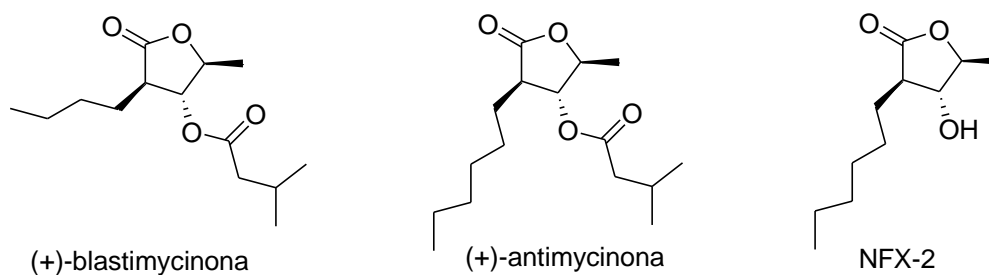
Em 2000, Nakamura e colaboradores estudaram a seletividade de diversos agentes alquilantes do ânion  $\alpha$  sulfinil quiral, encontrando como melhor deles o trimetil fosfato, que leva ao produto *syn* como majoritário. Foi notado que nos casos onde R se trata de um trialquilsilil a seletividade aumenta, indicando que o estado de transição deve ser estabilizado por interações entre o oxigênio da ligação P=O e o silício (Esquema 15).<sup>[26]</sup>



**Esquema 15:** Estudos da seletividade de alquilação de ânion  $\alpha$  sulfinil

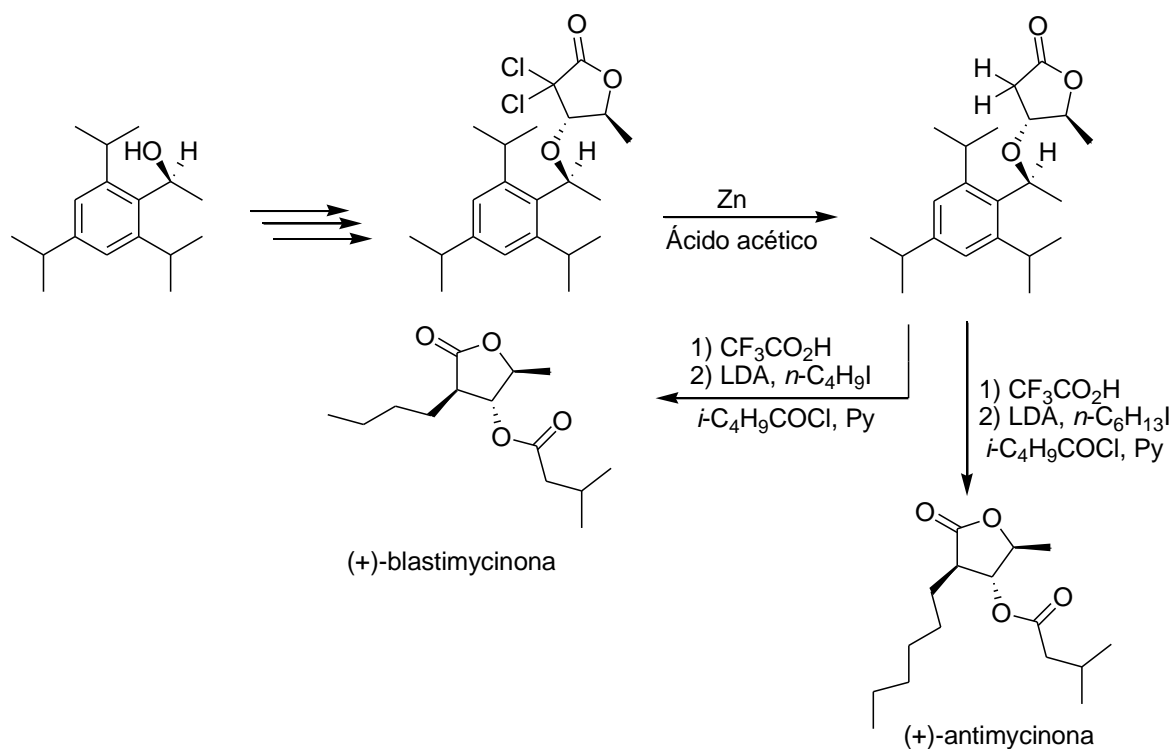
### 1.3 Lactonas bioativas

A construção estereocontrolada de esqueletos de butirolactonas foi estudada devido à sua presença em diversos compostos naturais que possuem atividades biológicas potentes. As lactonas (+)-blastmycinona, (+)-antimycinona e NFX-2, mostradas na Figura 4, são produtos da hidrólise do (+)-antimycina A<sub>3</sub>, um antibiótico utilizado contra fungos e leveduras.



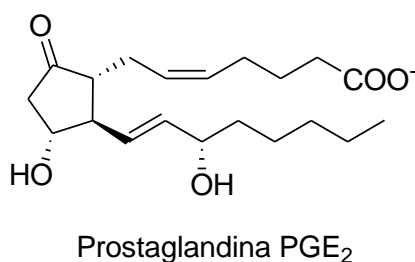
**Figura 4:** Estrutura das lactonas bioativas produtos da hidrólise do(+)-antimycina

As lactonas (+)-blastmycinona e (+)-antimycinona foram sintetizadas através de compostos alquiniltungstênio por Chen e colaboradores em 2000, partindo do (*S*)-etil lactato.<sup>[27]</sup> Em 1995, Greene também realizou a síntese destas moléculas, utilizando um álcool benzílico como indutor, sendo que seu derivado forneceu uma diferenciação facial de 95:5 na etapa de cicloadição (Esquema 16).<sup>[28]</sup>



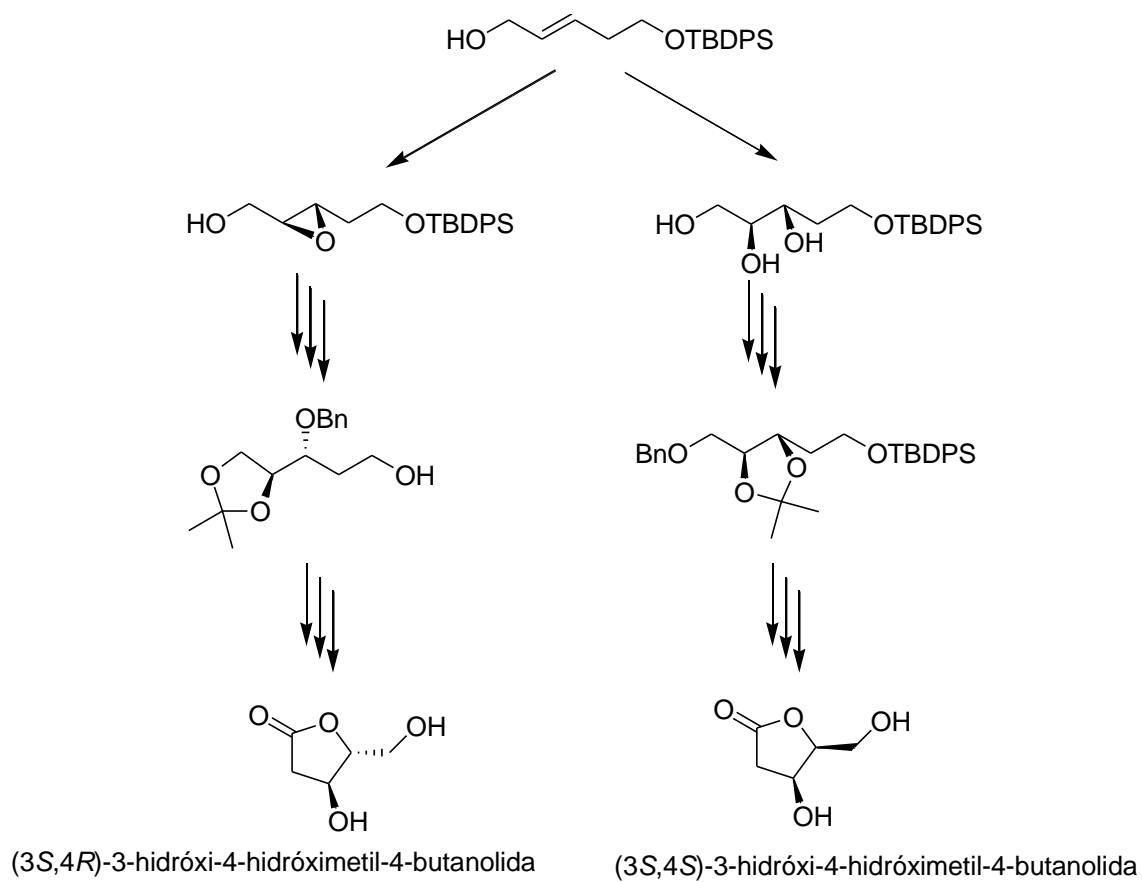
**Esquema 16:** Síntese realizada por Greene e colaboradores

Em 2004, Miranda e colaboradores realizaram a síntese das lactonas (3*S*,4*S*) e (3*S*,4*R*)-3-hidróxi-4-hidróximetil-4-butanolida, com o intuito de realizar estudos com relação às suas semelhanças estruturais com a PGE<sub>2</sub> (Figura 5), que se trata de uma prostaglandina, substância que regula diversos processos no organismo, como a função renal, agregação plaquetária, liberação de neurotransmissores e modulação de funções de imunização.



**Figura 5:** Estrutura da Prostaglandina PGE<sub>2</sub>

A síntese parte do 1,3-propanodiol que após algumas etapas fornece o álcool alílico mostrado no Esquema 17, que segue duas rotas diferentes para fornecer as lactonas.<sup>[29]</sup>



**Esquema 17:** Síntese das lactonas (3*S*,4*S*) e (3*S*,4*R*)-3-hidróxi-4-hidróximetil-4-butanolida

## 2. Objetivos

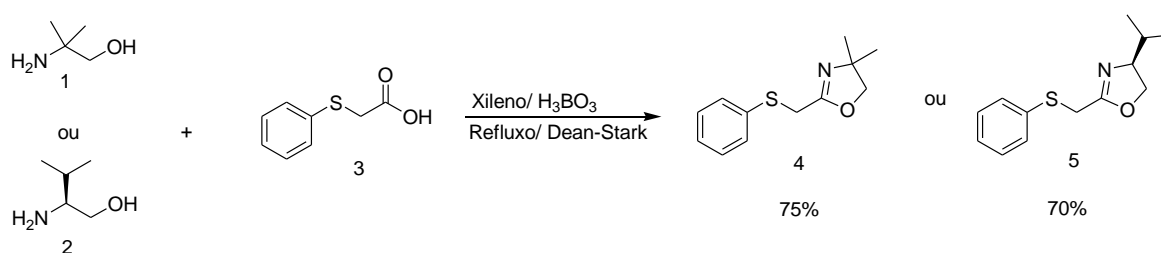
Este trabalho tem como objetivo estudar a seletividade induzida pela presença do grupamento sulfóxido na posição  $\beta$ -oxazolina em reação de adição do ânion estabilizado por zinco à aldeído. Para isso pretende-se realizar a síntese de sulfóxidos racêmicos e estudar sua estabilidade. Será realizada a síntese da oxazolina funcionalizada com sulfóxido quiral para estudar sua seletividade frente a reação de adição ao aldeído (*R*)-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído, utilizando o ânion estabilizado pelo zinco. Para propor um estado de transição da adição será feita a lactonização dos produtos que fornecem a estereoquímica dos mesmos, sendo que esse é um exemplo de aplicação desse estudo uma vez que estas lactonas obtidas possuem atividade biológica.

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1 Síntese das oxazolinas 4 e 5

Com o intuito de se estudar a seletividade conferida pelo sulfóxido quiral frente à reação de adição do ânion de zinco ao (*R*)-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído, foi feita a síntese do sulfóxido racêmico 8 para posterior separação dos diastereoisômeros.

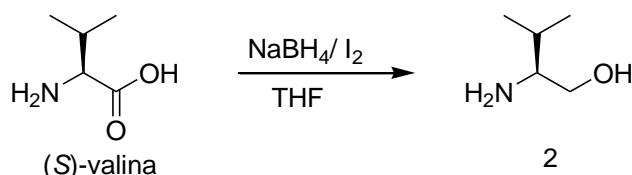
As oxazolinas foram preparadas pelo método direto que consiste na condensação de um ácido carboxílico com um  $\alpha$ -aminoálcool, sendo que nos casos apresentados foi utilizado xileno como solvente e o ácido bórico foi utilizado para promover o fechamento do anel (Esquema 18). O mecanismo da reação consiste primeiramente na formação da amida, nessa etapa forma-se o primeiro equivalente de água sendo necessária sua remoção para deslocar o equilíbrio para que ocorra a ciclização do anel da oxazolina, que libera o segundo equivalente de água.



**Esquema 18:** Reação de formação das oxazolinas 4 e 5

Ambas foram purificadas por destilação à vácuo no *Kugelrohr*, equipamento utilizado para destilação de substâncias de alto ponto de ebulição, no qual ocorre a formação de um filme que então vaporiza e é condensado posteriormente. Para a oxazolina 4 foi obtido um rendimento de aproximadamente 75%, já para 5 foi de aproximadamente 70%.

Para síntese da oxazolina 4 foi utilizado o aminoálcool 2-amino-2-metil-1-propanol (1) que é comercial. Já para síntese da oxazolina 5 foi necessária a preparação do (*S*)-valinol (2-amino-3-metil-1-butanol) (2), a partir da (*S*)-valina (ácido 2-amino-3-metil-butanóico) (Esquema 19). A reação foi feita utilizando-se  $\text{NaBH}_4$  com iodo que gera a borana ( $\text{B}_2\text{H}_6$ ) que é a espécie reativa que vai reduzir o aminoácido. O produto foi purificado através de destilação à vácuo, utilizando um condensador com resfriamento ao ar. O rendimento da reação foi de aproximadamente 65%.

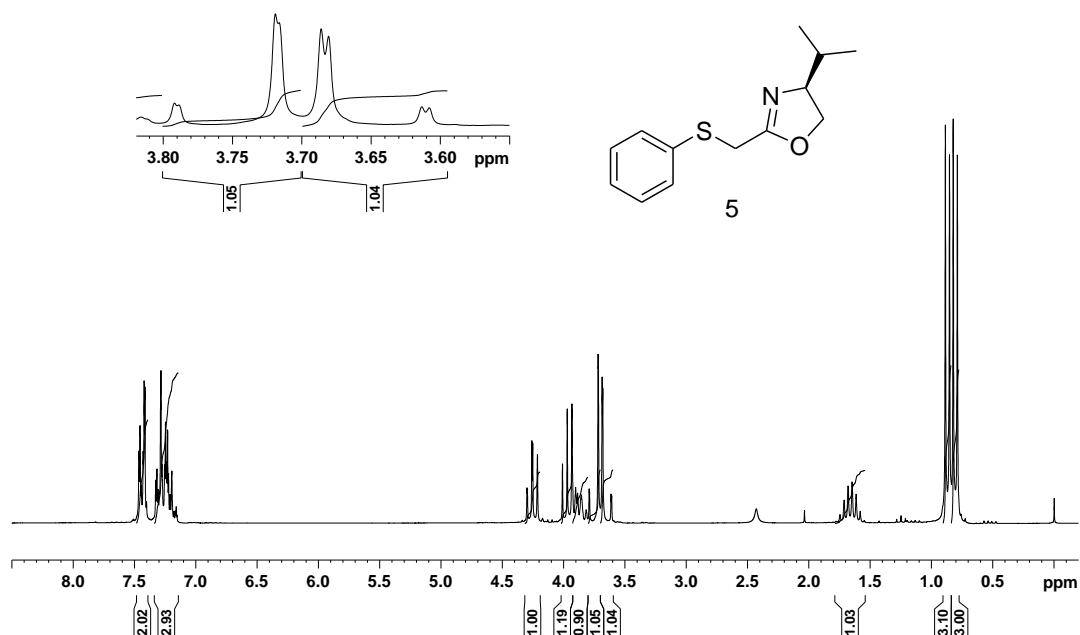


**Esquema 19:** Reação de redução da valina

### 3.1.1 Análise das oxazolininas 4 e 5

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolinina **4**, o simpleto em 1,19 ppm é referente às metilas do anel da oxazolinina, os hidrogênios metilênicos do anel tem o deslocamento em 3,68 ppm sendo um simpleto, já os hidrogênios metilênicos na posição  $\alpha$ -enxofre se apresentam na forma de um simpleto em 3,95 ppm. Os hidrogênios do anel aromático se encontram na região de 7,15 ppm à 7,49 ppm na forma de multiplete. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da oxazolinina **4** os sinais que caracterizaram a formação da oxazolinina são o de deslocamento em 162,1 ppm referente ao carbono da ligação  $\text{C}=\text{N}$ , e o carbono em 79,6 ppm que se refere ao metilênico, ambos do anel da oxazolinina.

Os sinais mais interessantes no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolinina **5** (Figura 6) são os dois dupletos em 0,81 ppm e 0,87 ppm referentes às metilas do grupo isopropil ambos com constante de 6,77 Hz; já o hidrogênio do CH do grupo isopropil se dá como um duplo quarteto de quarteto em 1,66 ppm com constante de 6,77 Hz. A expansão apresentada na Figura 6 é referente aos hidrogênios do  $\text{CH}_2$  na posição  $\alpha$ -oxazolinina, com deslocamento de 3,65 ppm e 3,75 ppm, aparecem na forma de duplos dupletos com constante geminal de 14,5 Hz e apresentam ainda constante de acoplamento a longa distância com o hidrogênio do CH  $\alpha$  nitrogênio do anel da oxazolinina, no valor de 1,1 Hz e 0,7 Hz.



**Figura 6:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*S*)-2-metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (**5**)

Foi possível notar a influência do átomo de enxofre na acidez dos hidrogênios metilênicos  $\alpha$  oxazolina através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das oxazolinas **4** e **5**. Na Tabela 2 estão os deslocamentos desses hidrogênios quando tem-se outros átomos, através do aumento do deslocamento é possível concluir o aumento de sua acidez. Uma vez que estes se encontram em campo mais alto indica que seu núcleo está mais desblindado, sentindo o campo com maior intensidade, sendo assim, foi concluído que a ligação carbono-átomo adjacente é mais polarizada e o hidrogênio possui menor densidade negativa sobre ele.

**Tabela 2:** Influência do átomo adjacente ao carbono no deslocamento dos hidrogênios metilênicos  $\alpha$ -oxazolina

Átomo adjacente	$\delta$ (ppm)
H	2,95
C	2,95
S	3,65-3,75
O	4,66

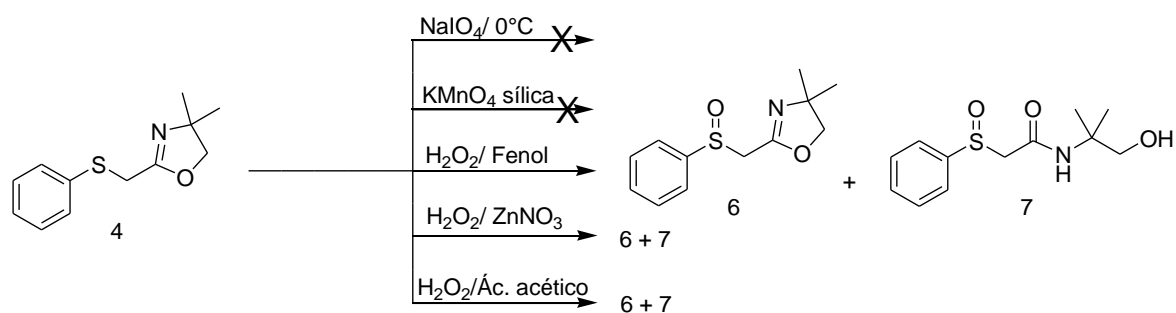
No espectro de carbono da oxazolina **5**, os sinais mais característicos são o carbono em 163,6 ppm que se refere ao carbono da ligação  $\text{C}=\text{N}$ , o carbono em 72,2 ppm referente



ao carbono metilênico do anel da oxazolina e o carbono em 70,7 ppm que se refere ao carbono do CH do anel também.

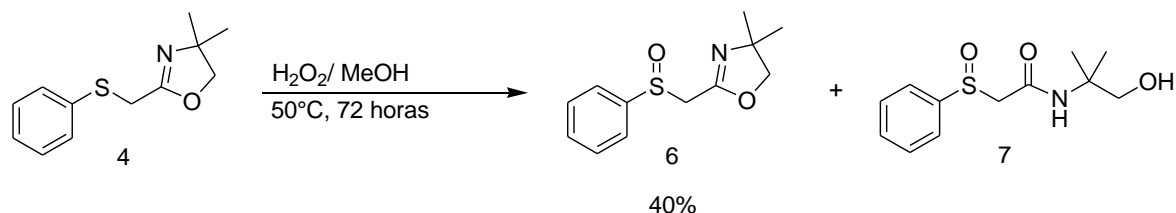
### 3.2 Síntese dos sulfóxidos 6 e 8

Os testes de oxidação do enxofre foram feitos utilizando a oxazolina **4**. Várias metodologias foram testadas, utilizando diferentes reagentes como  $\text{NaIO}_4$ ,<sup>[30]</sup> peróxido de hidrogênio e complexo de nitrato de zinco  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como catalisador,<sup>[31]</sup> peróxido de hidrogênio e fenol,<sup>[32]</sup>  $\text{KMnO}_4$  utilizando alumina como suporte<sup>[33]</sup> e peróxido de hidrogênio e ácido acético glacial,<sup>[34]</sup> sendo que destas, ou a oxidação não ocorreu, ou ocorreu mas com rendimentos baixos e formação do produto hidrolisado (Esquema 20).



**Esquema 20:** Produtos das reações de oxidação investigadas

A melhor metodologia foi a utilização de peróxido de hidrogênio em metanol à  $50^\circ\text{C}$ . O rendimento obtido foi de 40%, sendo que também ocorria a formação de um subproduto que se tratava da hidrólise do produto oxidado, formando a amida **7**, como mostrado no Esquema 21.

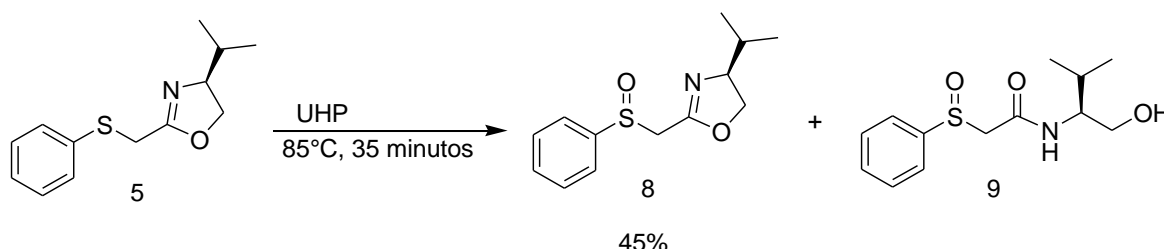


**Esquema 21:** Melhor metodologia encontrada na oxidação do sulfeto **4**

Devido ao fato de que a melhor metodologia encontrada para oxidação nos testes realizados tinha um tempo de reação de 72 horas, posteriormente foi testado outro método para oxidação da oxazolina **5**, na qual foi utilizado UHP (aduto de peróxido de hidrogênio

e ureia). Uma vez que essa reação forneceu melhores resultados, ela foi otimizada, sendo feitos testes com relação à temperatura, tempo e quantidade de aduto utilizado.

Utilizando essa metodologia também foi notada a formação do subproduto de hidrólise, então os testes foram feitos através de análises de RMN de  $^{13}\text{C}$  onde foi acompanhada a relação entre os sinais da ligação C=N para oxazolina **5**, C=N do sulfóxido **8** e carbonila para a amida **9**. Foi possível determinar que a temperatura ideal era de  $85^\circ\text{C}$ , em temperaturas mais baixas o aduto não se funde, não sendo observada ocorrência de reação, a proporção de aduto em relação ao substrato era de 4:1 e o tempo foi de 35 minutos, sendo que maiores tempos de reação levavam apenas à hidrólise do produto. Foi notada que quase toda oxazolina de partida **5** era consumida. O rendimento foi de aproximadamente 45% (Esquema 22).

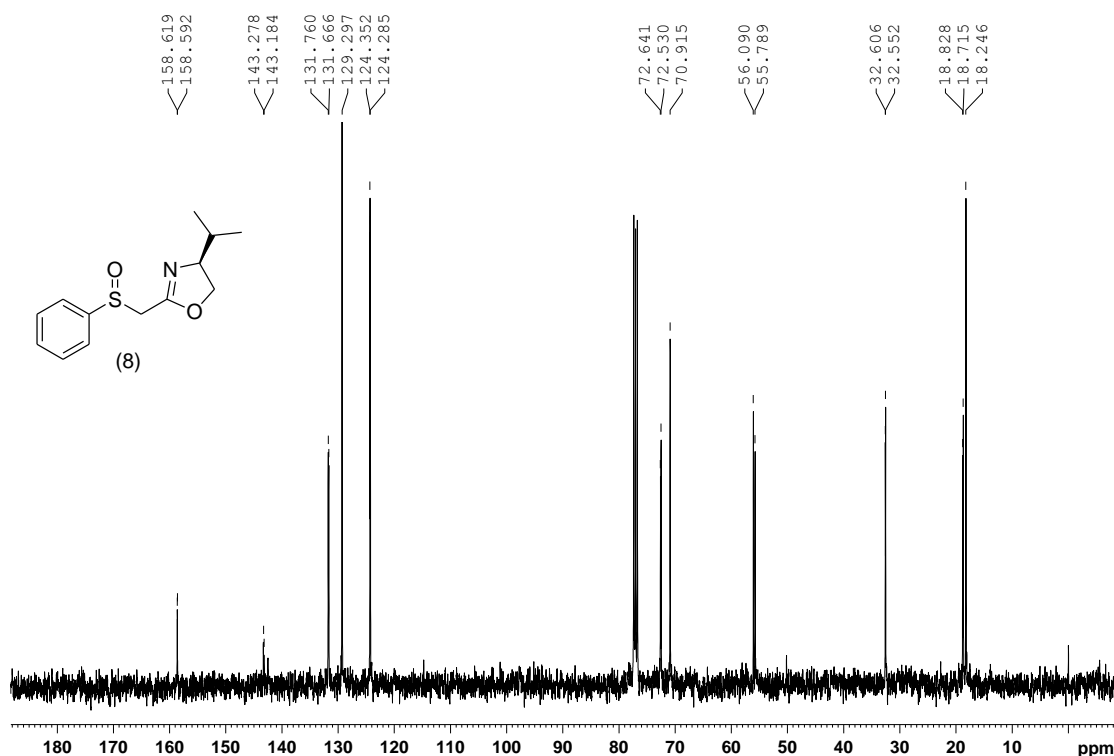


**Esquema 22:** Reação de oxidação da oxazolina **5** utilizando UHP

### 3.2.1 Análise das oxazolinas **6** e **8**

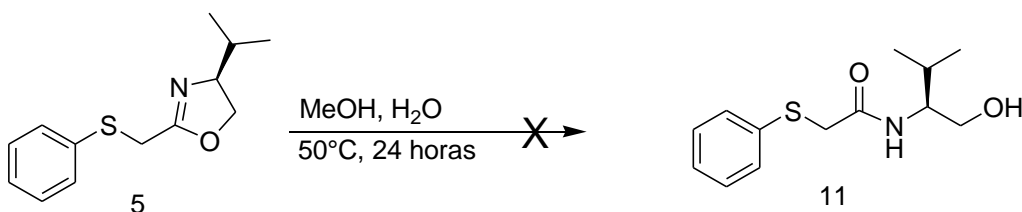
Para a oxazolina **6** no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os hidrogênios na posição  $\alpha$ -sulfóxido deixam de ser equivalentes e cada um forma um duplete no espectro, sendo um deles em 3,68 ppm com uma constante geminal de 13,4 Hz e o outro em 3,89 ppm com a mesma constante. No espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN os carbonos mais significativos são o carbono metilênico  $\alpha$ -sulfóxido que tem um deslocamento de 55,6 ppm, o carbono da ligação C=N encontra-se em 157,3 ppm e o carbono do anel aromático ligado ao enxofre desloca-se para 142,8 ppm.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da oxazolina **8**, o carbono metilênico do anel da oxazolina tem um deslocamento de 72,6 ppm e o carbono da ligação C=N se encontra em 158,6 ppm (Figura 7). Devido ao fato dessa oxazolina possuir um centro quiral definido, a maioria de seus carbonos apresentam diferenciação para cada diastereoisômero e os sinais no espectro aparecem dobrados. Já o espectro de hidrogênio fica com a maioria dos sinais na forma de multipletos.



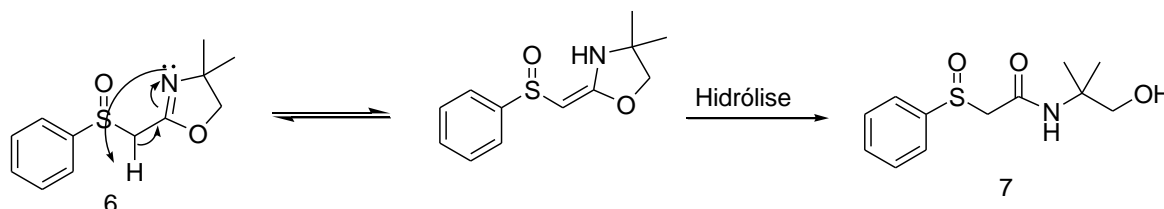
**Figura 7:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do sulfóxido **8**

Analisando os espectros foi observado que praticamente toda oxazolina era consumida, formando o sulfóxido e um subproduto. Ao analisar esse subproduto foi comprovado que se tratava da amida do sulfóxido da oxazolina **9**, esse não é um produto esperado, uma vez que oxazolinas são grupos protetores, sendo assim a hidrólise normalmente ocorre em reações em meio ácido sob refluxo. Para descobrir em que momento a hidrólise ocorre, foi feito um teste com uma solução da oxazolina **5** em metanol com uma gota d'água à 50°C, foi deixado sob agitação por um período de 24 horas e não foi notada a ocorrência da hidrólise (Esquema 23), além disso em momento algum foi caracterizada a ocorrência de produto de hidrólise da oxazolina **5**, levando à sulfeto amida **11**, portanto provavelmente a hidrólise ocorra após a oxidação do enxofre.



**Esquema 23:** Teste de hidrólise da oxazolina **5**

A presença de um ácido de Lewis no meio reacional pode explicar a ocorrência de hidrólise, assim como a possibilidade de ocorrer uma conjugação da dupla através de uma tautomerização, seguida de adição de água do tipo 1,4 (Esquema 24).



**Esquema 24:** Representação esquemática da possibilidade de hidrólise da oxazolina **6**

A explicação possível para isso ocorrer apenas com o sulfóxido seria a polarização da ligação S=O, uma vez que o átomo de enxofre possui uma carga positiva líquida, esse passa a atrair os elétrons com maior intensidade, deixando o carbono  $\alpha$  à este mais eletrofílico que através de efeitos indutivos facilitariam um ataque nucleofílico no carbono da ligação C=N, ou levariam à conjugação da dupla.

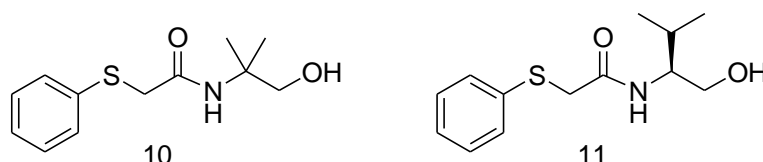
No trabalho de Bower,<sup>[35]</sup> foi feita a oxidação de sulfeto oxazolinas. Nos três casos onde tem-se substratos semelhantes às oxazolinas **4** e **5** os rendimentos são baixos, sendo os oxidantes testados o ácido metacloroperbenzóico e *t*-butil peróxido. Porém não há discussão sobre não ter sido consumido todo reagente de partida ou formação de subprodutos.

Em dois estudos de Aitken e colaboradores, foi demonstrado a oxidação de tiazolininas e oxazolininas. No trabalho das tiazolininas, os produtos obtidos em diversos casos foram de abertura de anel, formando produtos com o enxofre oxidado ou dissulfetos, não sendo observado N oxidação.<sup>[36]</sup> No estudo com as oxazolininas, a oxidação levou a abertura do anel com formação de oximas e diversos outros compostos N-oxidados.<sup>[37]</sup>

A formação da sulfóxido amida foi confirmada através de espectros de RMN e espectrometria de massas. A ionização utilizada foi a Ionização Química à Pressão Atmosférica, que é mais branda formando poucos fragmentos, gerando basicamente o íon molecular. Foi utilizado formiato de amônio para auxiliar na ionização, formando o íon M-1, devido à perda de um hidrogênio. O íon molecular (sendo, nesse caso, o pico base) encontrado é o 268 u.m.a., o que condiz com a molécula, uma vez que esta possui massa de 269 u.m.a.. Foi necessário fazer a preparação das sulfeto amidas e sulfóxidos amidas correspondentes das oxazolininas **4** e **5** para comprovação do fenômeno observado.

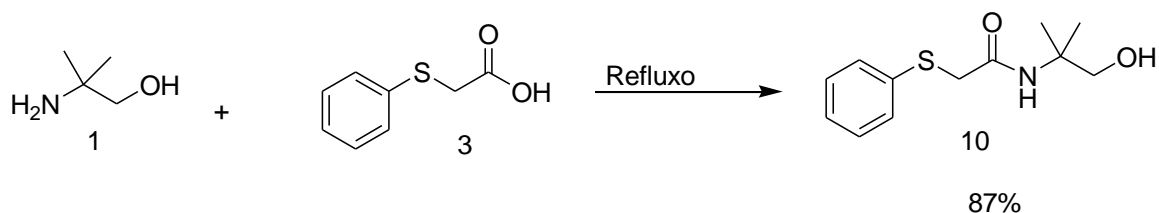
### 3.3 Síntese das amidas 10 e 11 e sulfóxido amidas 7 e 9

Uma vez que a etapa de oxidação estava levando à hidrólise do produto desejado, foi realizada a síntese das amidas **10** e **11** (Figura 8), com o intuito de fazer a oxidação dessas formando então as sulfóxido amidas **7** e **9**, uma vez que estas estavam preparadas foi feita a ciclização da molécula, levando à formação do produto de interesse.



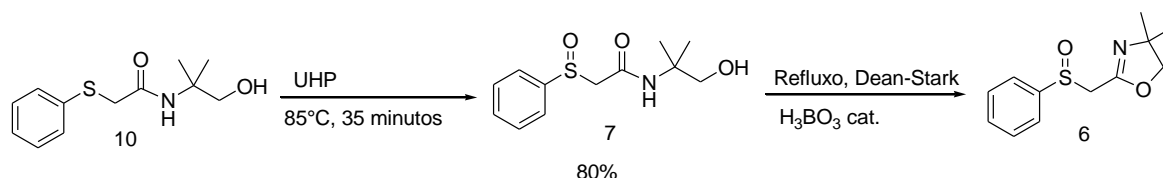
**Figura 8:** Estrutura das amidas **10** e **11**

A amida **10** foi preparada através da reação entre o aminoálcool **1** com o ácido feniltioacético (**3**) sem utilização de solvente e refluxando a mistura, sendo obtido um rendimento de aproximadamente 87% (Esquema 25).



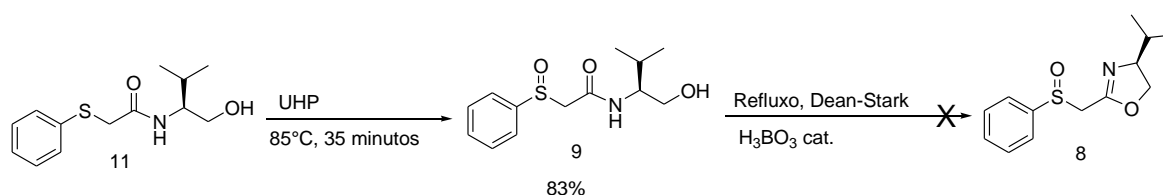
**Esquema 25: Preparação da amida 10**

O produto foi purificado por cromatografia flash e a oxidação foi feita seguindo o procedimento que utiliza UHP. A reação consumiu todo reagente de partida e forma dois produtos, a sulfóxido amida de interesse **7** com um rendimento de aproximadamente 80% e um subproduto que não foi isolado, mas através de análise dos espectros de RMN indicou ser a formação da sulfona correspondente. Após a oxidação, a amostra não foi purificada novamente, sendo visada a ciclização, que foi feita utilizando xileno sob refluxo com Dean-Stark com quantidade catalítica de  $\text{H}_3\text{BO}_3$ , como mostrado no Esquema 26. A ciclização ocorreu quase por completo, gerando a oxazolina **6** de interesse e foi observado no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  que o subproduto oriundo da etapa da oxidação não se alterou.



**Esquema 26:** Oxidação da amida **10** e etapa de ciclização da sulfóxido amida **7**

A amida **11** foi preparada da mesma maneira que a amida **10**, foi substituído apenas o aminoálcool pelo valinol (**2**), e forneceu o produto em rendimento aproximado de 85%. A amostra não foi purificada e foi feita a etapa de oxidação através da reação com UHP e forneceu o sulfóxido **9** em 83% de rendimento e um subproduto que assim como no caso anterior parece se tratar da sulfona correspondente. Porém, a etapa da ciclização dessa sulfóxido amida não ocorreu, entretanto, pouco tempo de ciclização pode explicar esse fato, uma vez que, a ciclização da amida **7** foi realizada e a diferença estrutural entre elas é de apenas um carbono. Além disso, analisando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi observado que a amostra praticamente não sofreu alterações, mostrando que não ocorreu nenhuma reação paralela (Esquema 27).



**Esquema 27:** Oxidação da amida **11**, seguida da tentativa de ciclização da molécula

### 3.3.1 Análise das amidas **10** e **11** e sulfóxido amidas **7** e **9**

Ao analisar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das oxazolinas, os maiores indícios de ocorrência de hidrólise eram o fato dos sinais mais característicos do anel da oxazolina não estarem mais presentes, que são o carbono da ligação  $\text{C}=\text{N}$  e o carbono metilênico do anel. A Tabela 3 mostra as diferenças encontradas. O carbono da ligação  $\text{C}=\text{N}$  passa a ser uma carbonila, tendo deslocamento de 168,5 ppm para a amida **10** e 168,6 ppm para a amida **11** que condizem com deslocamento para esse grupamento. O carbono metilênico  $\alpha$ -oxigênio passa para um campo mais baixo tendo deslocamento de 70,3 ppm para a amida **10** e 63,2 ppm para a **11** que também condizem com carbonos de álcool.

Após a oxidação foi notado que o deslocamento do carbono da carbonila passa a ficar menos deslocado devido à maior densidade eletrônica, tendo os valores de 163,7 ppm para **7** e 164,4 ppm para **9**. O carbono  $\alpha$ -enxofre passa a ficar mais desblindado devido à

maior eletronegatividade do grupo sulfóxido em relação ao sulfeto, deslocando-se para campos mais altos, tendo deslocamentos de 59,2 ppm para **7** e 61,5 ppm para **9**, comprovando a oxidação do enxofre.

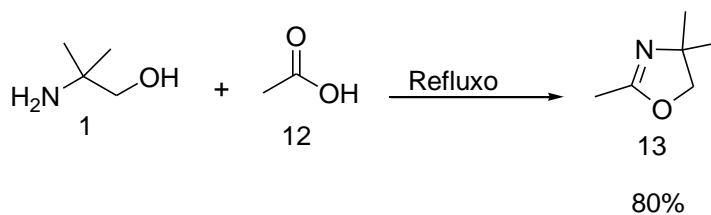
**Tabela 3:** Comparação entre os deslocamentos químicos das oxazolinas e amidas

<i>Molécula</i>	<i>C=N (ppm)</i>	<i>C=O (ppm)</i>	<i>CH<sub>2</sub> α S (ppm)</i>	<i>CH<sub>2</sub> α O (ppm)</i>
4	162,0	--	31,2	79,6
5	163,6	--	32,4	72,3
6	157,3	--	55,6	79,7
8	158,6	--	55,9	72,6
10	--	168,5	37,9	70,3
11	--	168,6	37,4	63,2
7	--	163,7	59,2	69,5
9	--	164,4	61,5	62,6

A ciclização da amida **9** deve ser possível, uma vez que a ciclização da amida **7** foi realizada e a diferença estrutural entre estas é de apenas um carbono, logo provavelmente, ocorreu apenas um problema de pouco tempo para haver a ciclização. Porém, mesmo com esse problema sanado, ainda teria de ser realizada a separação dos diastereoisômeros do sulfóxido. Por isso, foi iniciada a síntese da oxazolina funcionalizada pelo sulfóxido opticamente ativo. Para isso, optamos por preparar a 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**13**) para posterior preparação do sulfóxido quiral via substituição nucleofílica do (*S*)-mentil-*p*-toluenossulfonato (**14**).

### 3.4 Síntese da oxazolina 13

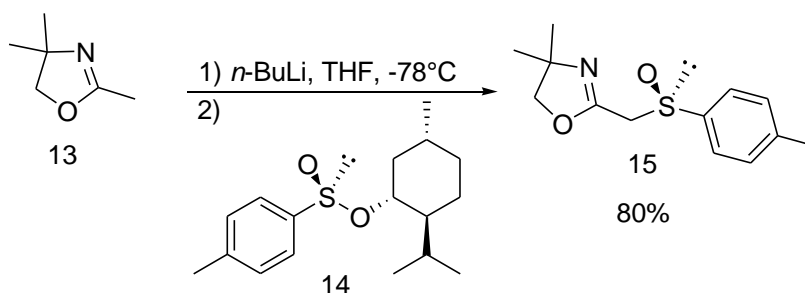
A 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**13**) foi preparada através do método direto sem utilização de solvente, pela condensação do 2-amino-2-metil-1-propanol (**1**) e ácido acético (**12**) (Esquema 28). O produto foi obtido em 80% de rendimento.



**Esquema 28:** Método de preparação da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**13**)

### 3.5 Preparação da oxazolina **15**

A oxazolina **15** foi preparada através do método indireto onde foi realizada a reação entre o ânion de lítio da oxazolina **13** com o (*S*)-mentil-*p*-toluenossulfinato (**14**) (Esquema 29). Esse método trata-se de uma reação de Andersen, que ocorre via substituição nucleofílica. Uma vez que a reação é uma  $S_N2$ , ocorre inversão do centro quiral, fornecendo o isômero *R* no enxofre. O rendimento para esta etapa foi de 80%.



**Esquema 29:** Método de preparação da oxazolina **15**

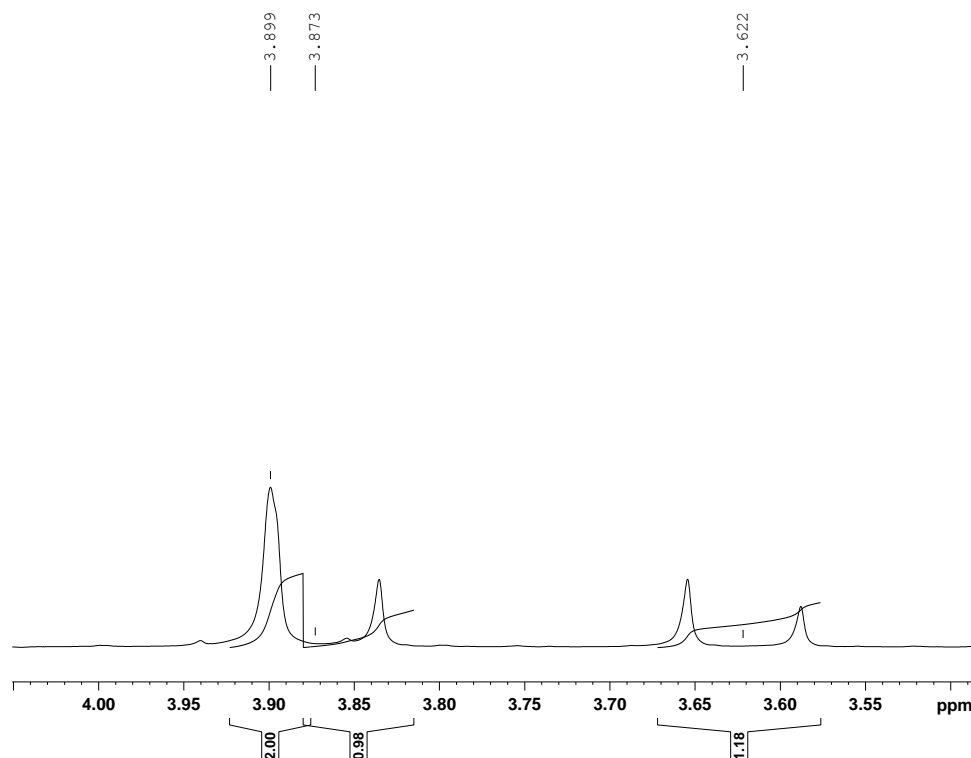
O (*S*)-mentil-*p*-toluenossulfinato (**14**) é comercial, mas uma vez que o reagente estava estocado há algum tempo, foi feita a purificação para evitar contaminações do isômero (*R*). A purificação foi feita através de recristalização com acetona à quente deixando resfriar lentamente, pois sabe-se que nestas condições o isômero (*S*) cristaliza enquanto o isômero (*R*) um óleo solúvel na solução. A recristalização foi feita três vezes até ter sido atingido uma pureza óptica de 99%, que pode ser comprovada através de medidas de  $[\alpha]_D^{25}$ , sendo obtidos valores de aproximadamente -198,8 e na literatura os valores descritos são de -199,4.

#### 3.5.1 Análise da oxazolina **15**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os sinais mais característicos estão apresentados na expansão abaixo. O simpleto em 3,89 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos do anel



da oxazolina e os dois dupletos, um em 3,87 ppm e o outro em 3,62 ppm, referentes aos hidrogênios do carbono metilênico  $\alpha$ -sulfóxido com constante geminal de 13,3 Hz. Foi notado que ocorre efeito telhado entre os dupletos devido à proximidade de deslocamento, porém no sinal em 3,87 ppm o sinal externo do duplete está sobreposto ao simpleto, como observado na Figura 9.

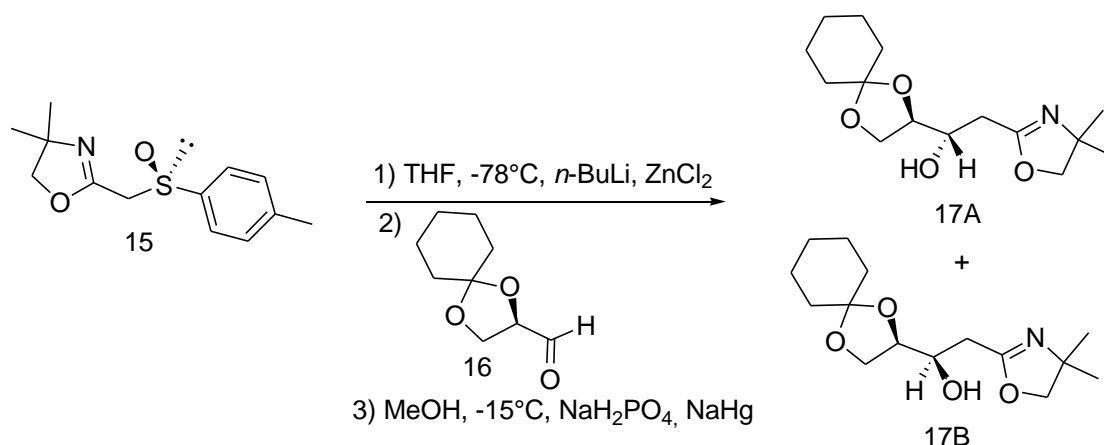


**Figura 9:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolina **15**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  os sinais característicos de oxazolina, aparecem em 157,2 ppm referente ao carbono da ligação C=N e em 79,6 ppm o carbono metilênico do anel da oxazolina. O carbono  $\alpha$ -sulfóxido possui um deslocamento de 55,8 ppm.

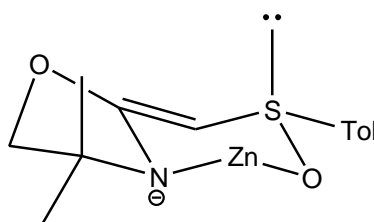
### 3.6 Adição do ânion de zinco da oxazolina **15** ao (*R*)-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído (**16**).

Foi realizada a adição do ânion da oxazolina **15** para estudar a seletividade do grupo sulfóxido frente à adição ao (*R*)-2,3-ciclohexilideno-D-gliceraldeído (**16**). Após a remoção da porção sulfóxido da amostra dois produtos são possíveis, **17A** e **17B**, como mostrados no Esquema 30.



**Esquema 30:** Produtos de adição da oxazolina **15** ao aldeído **16**

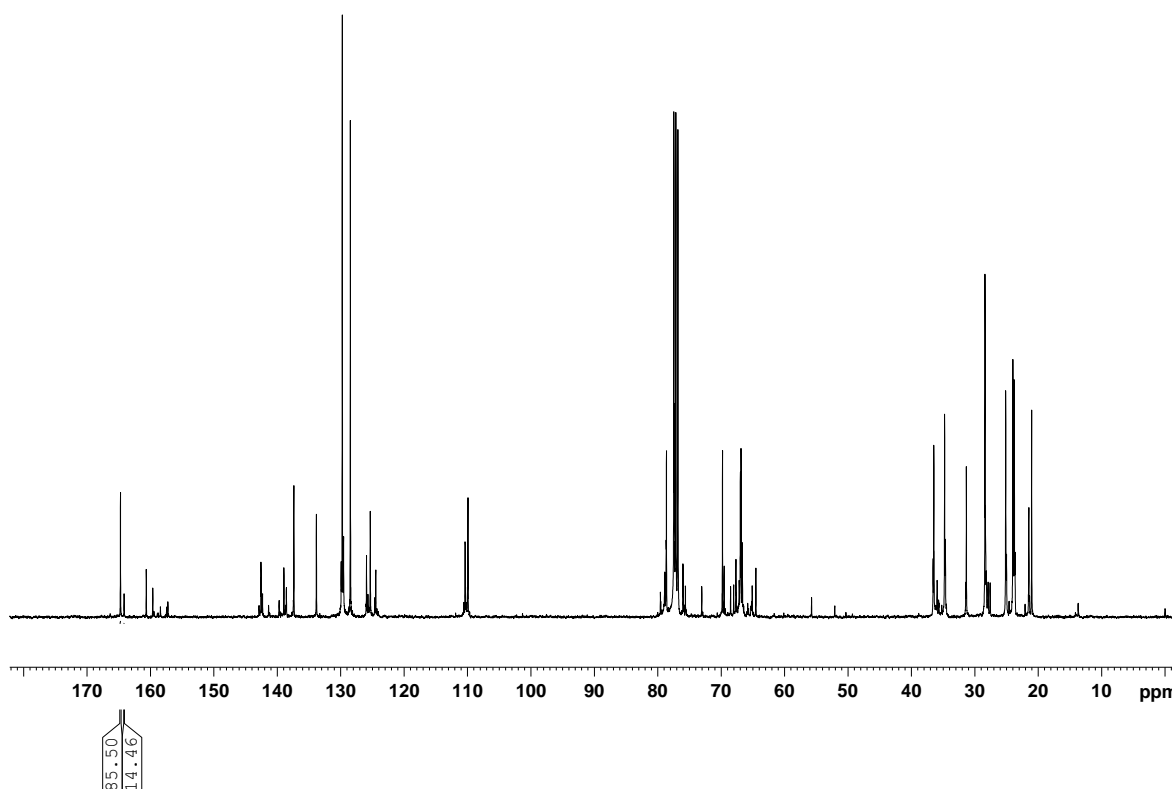
Após a adição do  $\text{ZnCl}_2$  o meio reacional é aquecido à  $0^\circ\text{C}$  para garantir que ocorra a transmetalção. A forma de aza-enolato é preferencial uma vez que a carga negativa se encontra no nitrogênio, levando a um estado de transição de seis membros que possui uma maior estabilidade em relação ao ânion de lítio (Figura 10).



**Figura 10:** Estabilização do ânion da oxazolina **15** pelo zinco

### 3.6.1 Identificação e determinação da proporção dos produtos **17A** e **17B**

Após a dessulfurização da amostra foram obtidos os dois produtos possíveis, sendo que através de análise de RMN de  $^{13}\text{C}$  quantitativo foi observado que estes estavam na proporção de 85:15. Em um experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$  quantitativo, o tempo de relaxação dos carbonos é aumentado para 10 segundos, sendo que em um experimento normal esse tempo é de apenas 0,1 segundo. Sendo assim, todos os carbonos tem tempo suficiente para relaxação, logo todos os sinais condizem com a quantidade que ele se encontra na amostra, sendo possível calcular as proporções das substâncias através da integração dos sinais. No caso desse estudo, os sinais utilizados foram os sinais do carbono quaternário da ligação  $\text{C}=\text{N}$  do anel da oxazolina, por se encontrarem em uma região mais deslocada do espectro estão bem isolados de outros sinais, como pode ser observado na Figura 11.

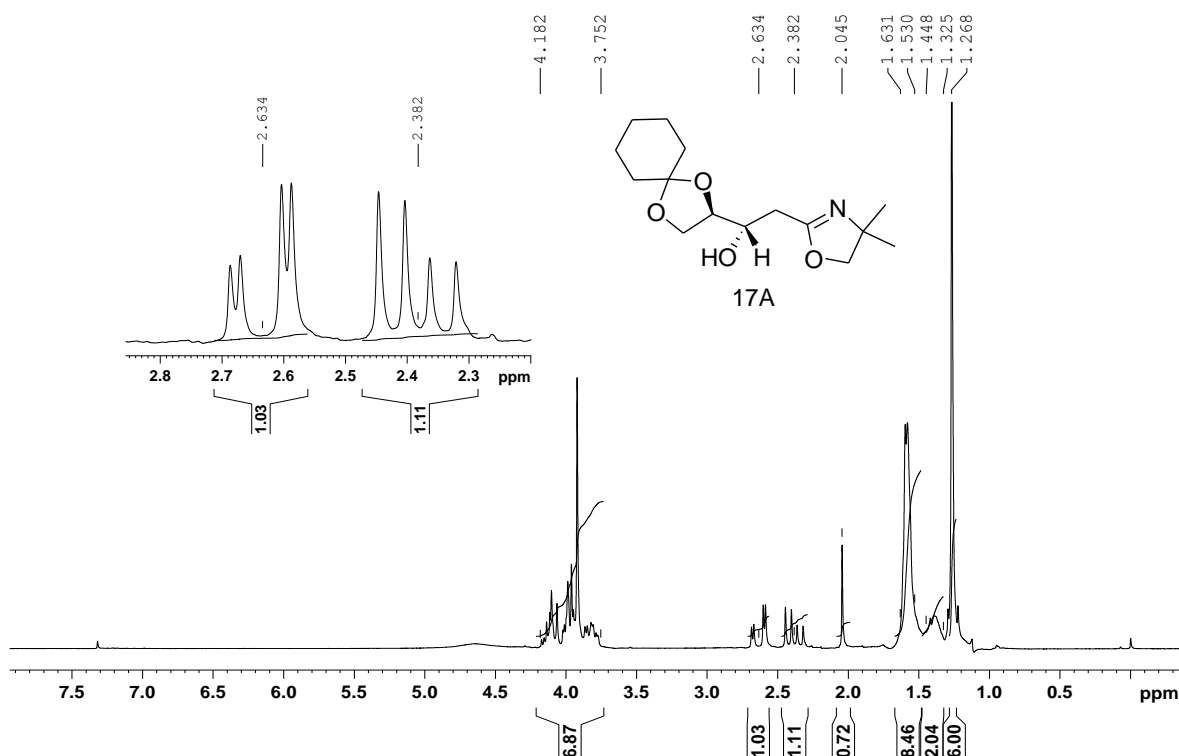


**Figura 11:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  quantitativo do bruto dos produtos de adição **17A** e **17B**

A amostra foi purificada através de cromatografia flash. Após ter os dois produtos isolados e feitas as análises de RMN e foi possível determinar que o produto majoritário é o produto **17A** que foi isolado com rendimento de 55%, já o rendimento para o produto minoritário **17B** foi de 15%.

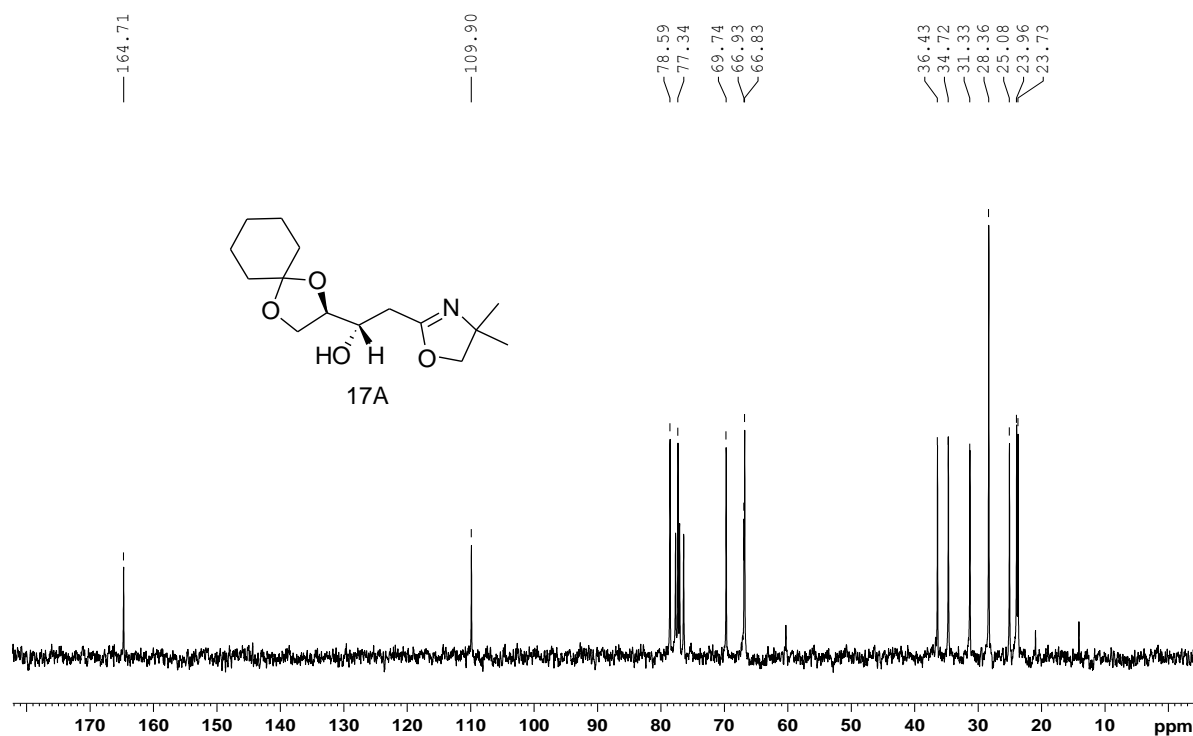
### 3.6.2 Análise dos produtos de adição **17A** e **17B**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto **17A**, mostrado na Figura 12, os sinais mais interessantes são dos hidrogênios metilênicos  $\alpha$ -carbono do álcool que tem deslocamentos de 2,38 ppm e 2,63 ppm e acoplam com uma constante geminal de 16,6 Hz. No espectro do produto minoritário **17B** todos os sinais se apresentam como multipletos.



**Figura 12:** Espectro completo e expansão do RMN de  $^1\text{H}$  do produto **17A**

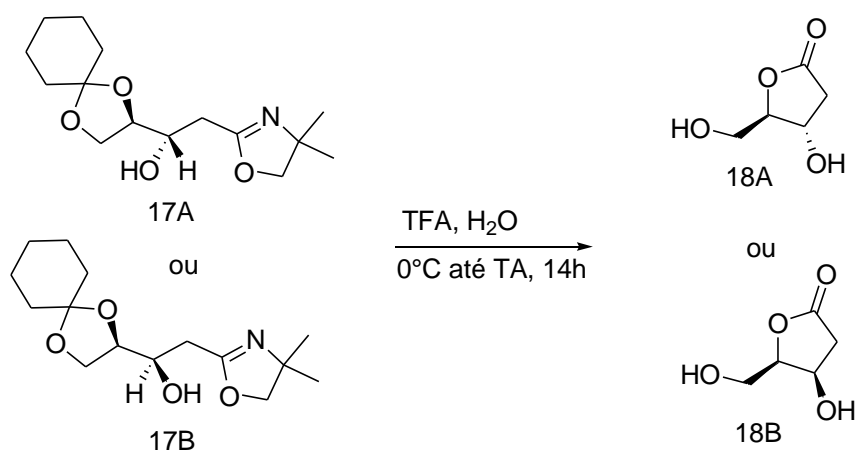
Os sinais mais característicos de que a reação ocorreu são as mudanças no carbono da ligação C=N que passou de um deslocamento de aproximadamente 157 ppm para aproximadamente 164,7 ppm para o produto majoritário (Figura 13) e um deslocamento de 164,1 para o minoritário. Outro indício foi a mudança de deslocamento do carbono  $\alpha$ -oxazolina que se deslocou de aproximadamente 55 ppm para 36,4 ppm para o produto **17A** e 35,9 ppm para **17B** e no espectro de DEPT foi confirmado que se tratava de um carbono metilênico. Essas mudanças se devem pela retirada do grupo sulfóxido que deslocava estes sinais. Há ainda o sinal para o carbono do álcool que foi gerado na adição à carbonila que tem deslocamento de 69,7 ppm e 68,5 ppm para **17A** e **17B**, respectivamente, que condiz com deslocamentos para esse grupamento.



**Figura 13:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do produto majoritário **17A**

### 3.7 Lactonização dos produtos de adição

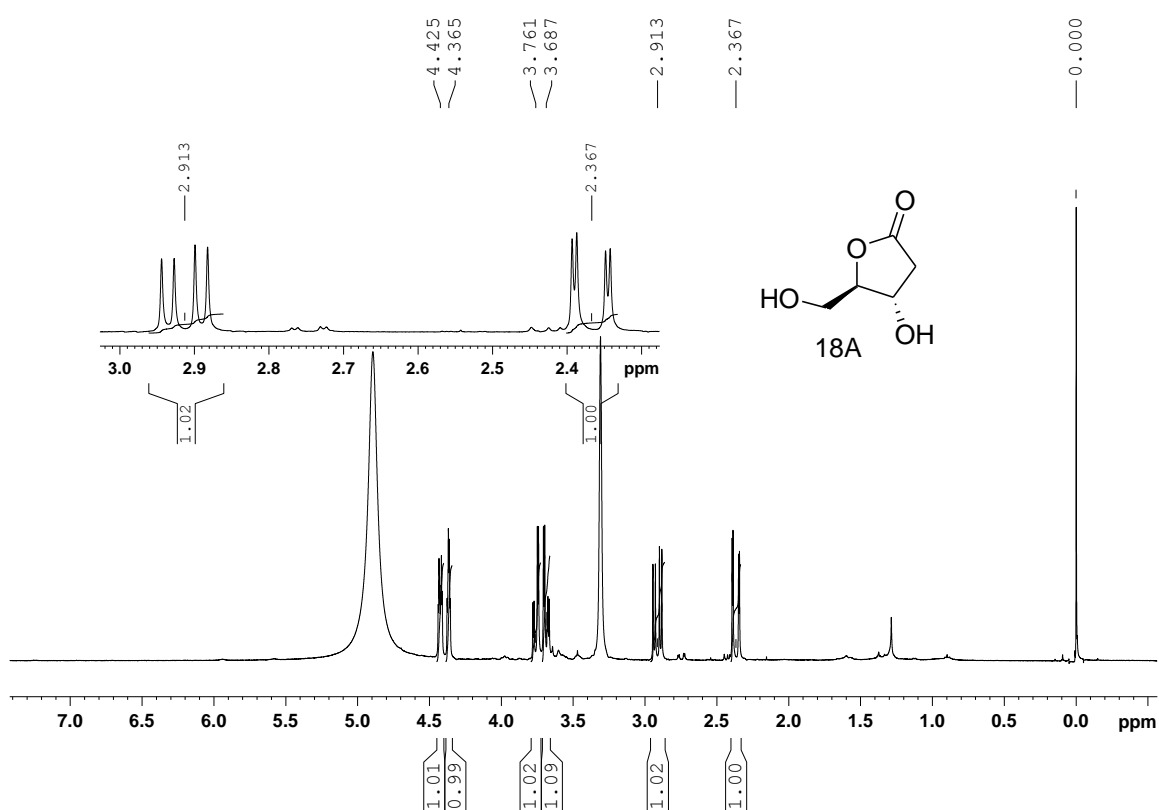
Os produtos de adição isolados foram submetidos à lactonização, onde se utilizou ácido trifluoracético, adição de uma gota d'água à 0°C até temperatura ambiente, por aproximadamente 14 horas (Esquema 31). Para isolar os produtos, foi utilizado cromatografia em placa preparativa utilizando como fase móvel clorofórmio:metanol em uma proporção de 4:1. Os rendimentos obtidos foram de 73% para **18A** e 70% para **18B**.



**Esquema 31:** Reação de lactonização levando aos produtos **18A** e **18B**

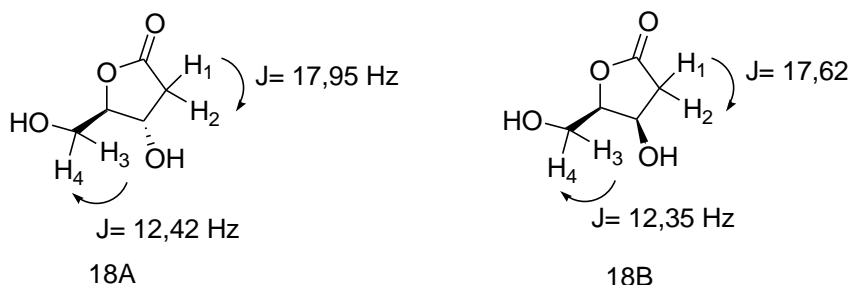
### 3.7.1 Análise dos produtos de lactonização 18A e 18B

As lactonas foram identificadas através de análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e de  $^1\text{H}$ , sendo de grande importância as constantes de acoplamento dos hidrogênios. Esses valores foram comparados com dados da literatura para os possíveis produtos, sendo que todos sinais e constantes estão de acordo com esses dados.<sup>[38, 39]</sup> Na Figura 14 é mostrado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da lactona majoritária **18A**, a expansão é da região dos hidrogênios metilênicos do anel da lactona com deslocamentos de 2,37 ppm e 2,91 ppm. Na lactona **18B** os mesmos hidrogênios tem um deslocamento de 2,42 ppm e 2,89 ppm.



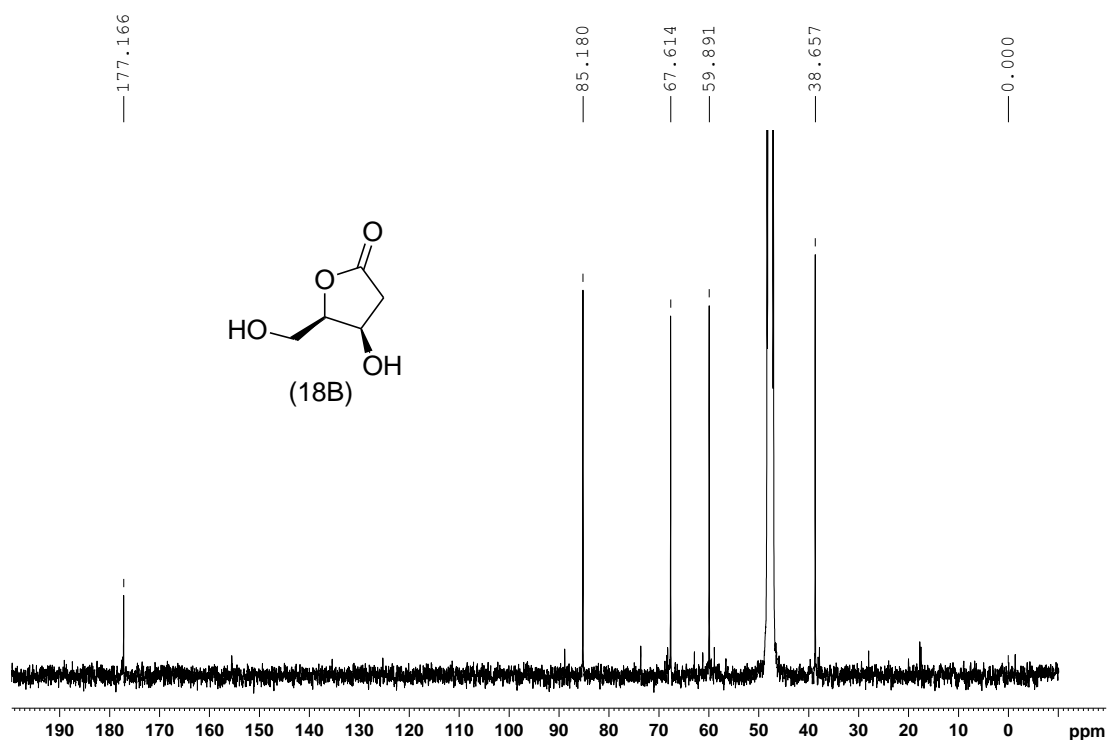
**Figura 14:** Espectro completo e expansão do RMN de  $^1\text{H}$  da lactona **18A**

Na Figura 15 são discriminados os hidrogênios. As constantes de acoplamento geminais encontradas são de 17,95 Hz entre H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub> para o produto **18A** e de 17,62 Hz para a lactona **18B**. A constante de acoplamento geminal entre os hidrogênios H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub> é de 12,42 Hz para a lactona **18A** e de 12,35 para **18B**.



**Figura 15:** Estrutura das lactonas isoladas **18A** e **18B** com os hidrogênios geminais e suas respectivas constantes de acoplamento

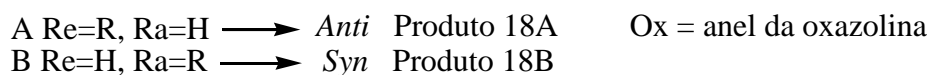
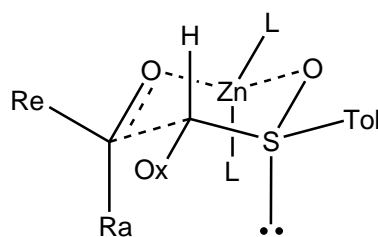
Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C foram observados os sinais característicos das lactonas, em 177,2 ppm referente ao carbono da carboxila para o produto **18A** (Figura 16) e em 177,1 ppm a lactona minoritária **18B**. Em 88.8 ppm e 85,2 ppm o deslocamento do carbono metínico da posição 5 do anel da lactona para o produto **18A** e **18B** respectivamente.



**Figura 16:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C da lactona minoritária **18B**

Para confirmação da estereoquímica das lactonas também foram feitas as medidas de  $[\alpha]_D^{25}$  e comparados com a literatura.<sup>[29, 40, 41]</sup> Os valores obtidos foram de +2,25 para a lactona **18A**, sendo o valor da literatura de +2,17 e para a lactona **18B** foi encontrado o valor de +52, os artigos encontrados citam para essa lactona uma faixa de valores de +49,2-+56,2. Com esses dados foi possível comprovar a estereoquímica dos produtos obtidos e atribuir de adição *anti* para a lactona **18A** e de adição *syn* para a lactona **18B**.

Uma vez identificado a estereoquímica dos produtos, foi possível atribuir um estado de transição para a adição do ânion de zinco da oxazolina **15** ao aldeído **16**. Os resultados observados podem ser racionalizados com base em um estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler do tipo cadeira, que pode ser observado na Figura 17. O estado de transição preferencial é aquele onde o grupamento R do aldeído se encontra na posição equatorial (A na Figura 17), uma vez que minimiza os efeitos estéricos com o anel da oxazolina, levando preferencialmente ao produto de adição *anti* **18A**.



**Figura 17:** Estado de transição da adição do ânion de zinco da oxazolina **15** ao aldeído **16**



#### 4. Conclusões

Através deste trabalho foi possível sintetizar sulfóxidos racêmicos através das oxidações apresentadas, e compreender a origem dos baixos rendimentos, que se dá devido à ocorrência da hidrólise do produto desejado.

Na adição do ânion da oxazolina **15**, estabilizado pelo zinco, ao aldeído **16** foi obtida uma seletividade de 85:15 do produto **17A** em relação ao produto **17B**. A determinação da estereoquímica das lactonas obtidas possibilitou a racionalização de um modelo para o estado de transição da adição.

Na metodologia desenvolvida nesse trabalho foi possível realizar adição do derivado de zinco à aldeído, visando a obtenção de lactonas bioativas através de etapas simples e a compreensão do mecanismo envolvido possibilita a melhora dos resultados para a síntese dessas moléculas.

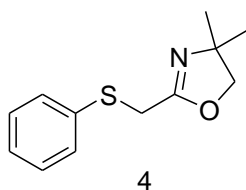
## 5. Procedimento experimental

Os reagentes utilizados foram das marcas Aldrich, Acros, Vetec, e Merck e foram devidamente tratados, assim como os solventes utilizados. O rotaevaporador é da marca Buchi com trompa de água para redução da pressão. As colunas cromatográficas foram feitas utilizando o método flash.<sup>[42]</sup>

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  200 MHz e  $^{13}\text{C}$  50 MHz foram realizados em um Espectrômetro Bruker DPX200 e os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  400 MHz e RMN de  $^{13}\text{C}$  100 MHz realizados em um espectrômetro Bruker Avance-400. Os espectros foram calibrados tendo como referência o TMS como 0ppm. Nos casos de espectros de carbono onde não seja visto o sinal do TMS estes foram calibrados tendo como referência o sinal do clorofórmio em 77,1 ppm. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As abreviações utilizadas para a multiplicidade dos sinais são s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), dq (duplo quarteto de quarteto).

### 5.1 Método de preparo das oxazolinas 4 e 5:<sup>[2]</sup>

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética, Dean-Stark e condensador de refluxo, foi adicionado 2-metil-2-amino-1-propanol [32 mmol], ácido feniltioacético [29,72 mmol], 50 mL de xileno e quantidade catalítica de ácido bórico. Foi mantido sob refluxo e agitação durante 48 horas. O solvente foi evaporado no rotaevaporador, o meio reacional foi diluído com acetato de etila e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada e destilado sob pressão reduzida. O rendimento foi de 75% para **4** e 70% para oxazolina **5**.

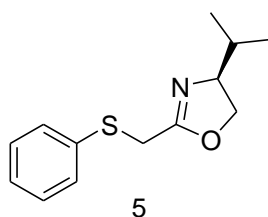


**Figura 18:** Estrutura da 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**4**)

Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (s, 6H); 3,66 (s, 2H); 3,94 (s, 2H); 7,15-7,35 (m, 3H); 7,40-7,49 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,1; 134,8; 130,5; 128,9; 126,9; 79,7; 67,4; 31,2; 28,2



**Figura 19:** Estrutura da (*S*)-2-metil(tiofenil)-4-isopropil-2-oxazolina (**5**)

Dados espectroscópicos:

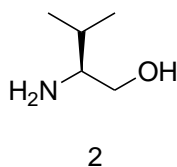
$^1\text{H}$  RMN (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0,81(d 6,77Hz 3H); 0,87 (d 6,77Hz 3H); 1,66 (dq 6,77 1H); 3,65 (dd 14,5Hz, 1,1Hz 1H); 3,76 (dd 14,5Hz, 0,7Hz 1H); 3,80-3,92 (m 1H); 3,97 (t 7,8Hz 1H); 4,26 (dd 8,33Hz, 9,16Hz 1H); 7,15-7,34 (m 3H); 7,39-7,48 (m 2H);

$^{13}\text{C}$  RMN (50MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 163,6; 135,0; 129,9; 128,9; 126,7; 71,3; 70,7; 32,4; 30,9; 18,6; 18,0;

## 5.2 Método de preparo do valinol (**2**):<sup>[43]</sup>

À um balão de três bocas equipado com agitação magnética, condensador de refluxo e um funil de adição, foi adicionado  $\text{NaBH}_4$  [6,96 g (183 mmol)] e 200 mL de THF seco. À essa suspensão foi adicionada valina [10 g (76 mmol)] em uma única porção. A boca restante foi fechada com um septo e foi ligado à linha de argônio. O balão foi resfriado até 0° C em um banho de gelo. Através do funil de adição, foi adicionado lentamente uma solução de iodo [19,3 g (76 mmol)] em 50 mL de THF gota-a-gota, tendo sido observada vigorosa evolução de hidrogênio. Após a adição da solução de iodo e cessada a evolução gasosa, o balão foi aquecido até o refluxo pelo período de 18 horas. Após esse tempo, o balão foi resfriado até temperatura ambiente e metanol foi adicionado até a mistura clarear. Foi agitado por 30 minutos e o solvente foi evaporado no rotaevaporador, restando uma pasta branca no fundo do balão, que foi dissolvida com 150 mL de uma solução de KOH a 20% (m/v). Essa solução foi agitada durante 4 horas e a fase orgânica foi extraída com DCM (3 x 150 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de

sódio e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por destilação sob pressão reduzida com resfriamento à ar, sendo obtido rendimento de 65%.



**Figura 20:** Estrutura do (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (**2**)

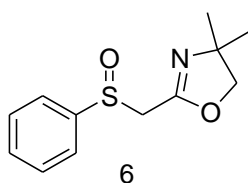
Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (d 2,02Hz 3H); 0,94 (d 2,02Hz 3H); 1,61 (dqq 1H); 2,58 (m 1H); 2,78 (s 2H); 3,32 (dd 10,64Hz, 8,5Hz 1H); 3,64 (dd 10,64Hz, 3,75Hz 1H).

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 64,4; 58,4; 31,0; 19,3; 18,4.

### 5.3 Método de preparo da oxazolina **6**:<sup>[44]</sup>

Em um balão de 100 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foi adicionado 2-metil(tiofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina [13,56 mmol], 20 mL de metanol e 2,7 mL de uma solução 5 mol/L de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . A mistura foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$  e mantida sob agitação durante 72 horas. Após esse período foi adicionado lentamente 10 mL de uma solução saturada de sulfito de sódio. O solvente foi evaporado no rotaevaporador e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 60 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado no rotaevaporador. A purificação foi feita utilizando cromatografia flash com fase móvel acetato de etila, foi obtido um rendimento de 40% para **6**.



**Figura 21:** Estrutura da 2-metil(fenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**6**)

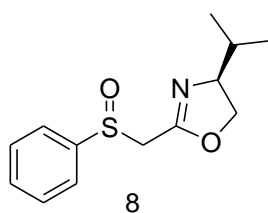
Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (s 6H); 3,68 (d 13,4Hz 1H); 3,89 (s 2H); 3,89 (d 13,4Hz 1H); 7,49-7,59 (m 3H); 7,62-7,77 (m 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,4; 142,6; 131,8; 129,3; 124,5; 79,7; 67,6; 55,4; 28,1.

#### 5.4 Método de preparo da oxazolina 8, utilizando UHP:<sup>[45]</sup>

Em um balão de 10 mL, contendo o aduto de peróxido de hidrogênio e ureia finamente dividido [4 mmol (376 mg,)], foi adicionada a 2-metil(fenil-sulfinil)-4-isopropil-2-oxazolina (1 mmol) e o balão foi transferido para um banho de óleo à 85°C por 35 minutos. A reação foi resfriada e extraída com acetato de etila, filtrada em sílica ativada e o solvente foi evaporado no rotaevaporador. O rendimento foi de 45% após purificação utilizando cromatografia flash sendo a fase móvel acetato de etila.



**Figura 22:** Estrutura da 2-metil(fenil-sulfinil)-4-isopropil-2-oxazolina (**8**)

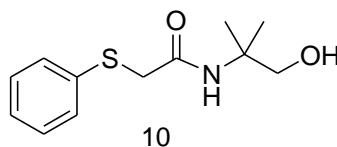
Dados espectroscópicos:

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,84 (dd 6,79 Hz, 0,98 Hz 3H); 0,91 (dd 6,79 Hz 0,69 Hz 3H); 1,65 (m 1H); 3,63-3,71 (m 1H); 3,81-3,96 (m 3H); 4,18-4,28 (m 1H); 7,51-7,57 (m 3H); 7,67-7,73 (m 2H);

<sup>13</sup>C RMN (50 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ:158,61; 158,59; 143,3; 131,8; 131,7; 129,3; 124,4; 124,3; 72,6; 72,5; 70,9; 56,1; 55,8; 32,6; 32,5; 18,8; 18,7; 18,2

#### 5.5 Método de preparo das amidas 10 e 11:

Em um balão de 25 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foi adicionado 2-metil-2-amino-1-propanol [3,2 mmol], ácido feniltioacético [3 mmol] e foi aquecido até o refluxo, sendo mantido por uma hora. Para a amida **10**, a amostra foi purificada por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetato de etila, sendo obtido um rendimento de 85%.

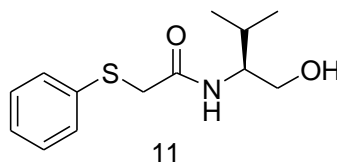


**Figura 23:** Estrutura da amida **10**

Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (s 6H); 3,52 (s 2H); 3,59 (s 2H); 7,18-7,39 (m 5H);

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,5; 134,2; 129,4; 128,5; 127,0; 70,1; 56,3; 38,0; 24,3;



**Figura 24:** Estrutura da amida **11**

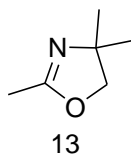
Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,73 (d 6,76 Hz 3H); 0,80 (d 6,76 Hz 3H); 1,79 (dq 6,76 Hz 1H); 3,46-3,59 (m 2H); 3,63-3,75 (m 3H); 6,93-7,48 (m 5H);

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,7; 134,5; 129,3; 128,1; 126,7; 63,2; 57,2; 37,4; 28,8; 19,4; 18,2;

## 5.6 Método de preparo da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (13).<sup>[46]</sup>

Em um balão de 250 mL, equipado com agitação magnética e condensador de refluxo, foi adicionado 2-amino-2-metil-1-propanol [25,9 mL (270 mmol)] e ácido acético [15,46 mL (270 mmol)]. A mistura foi mantida sob refluxo e agitação por um período de 4 horas. Após esse tempo, o resíduo bruto foi destilado, sendo recebido em 200 mL de hexano. A fase aquosa foi separada e extraída com hexano (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e foi destilado até retirar todo hexano. O balão foi resfriado até temperatura ambiente e foi adicionado  $\text{CaH}_2$ . Foi agitado por 10 minutos e o resíduo foi destilado sob atmosfera de argônio. O rendimento foi de 80%.



**Figura 25:** Estrutura da 2,4,4-trimetil-2-oxazolina (**13**)

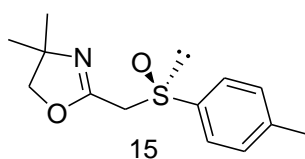
Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26 (s 6H); 1,95 (s 3H); 3,91 (s 2H);

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162,7; 78,9; 66,8; 28,2; 13,7;

### 5.7 Método de preparo da (R)-2-metil(4-metilfenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**15**)<sup>[47]</sup>

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foi adicionado 2,4,4-trimetil-2-oxazolina [1,84 mL (14 mmol)] e 27 mL de THF. A solução foi resfriada até  $-78^\circ\text{C}$  e, após estabilização da temperatura, *n*-BuLi (14 mmol) foi adicionado. Após um período de 30 minutos à  $-78^\circ\text{C}$ , uma solução de (*S*)-mentil-*p*-toluenosulfinato [2 g (6,79 mmol) em 10 mL de THF] foi transferida via cânula. Depois de 1 hora, 20 mL de uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  foi adicionada. A fase aquosa foi separada e extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro e o solvente evaporado no rotaevaporador. Foi purificado por cromatografia flash, utilizando acetato de etila como fase móvel, com rendimento de 80%.



**Figura 26:** Estrutura da (R)-2-metil(4-metilfenil-sulfinil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**15**)

Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,18 (s 3H); 1,19 (s 3H); 2,42 (s 3H); 3,61 (d 13,3 Hz 1H); 3,86 (d 1H); 3,89 (s 3H); 7,29-7,38 (m 2H); 7,54-7,62 (m 2H);

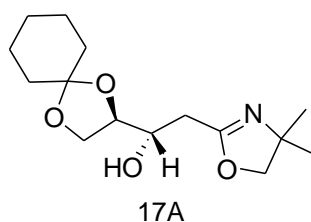
$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157,3; 142,4; 139,9; 129,9; 124,5; 79,6; 67,7; 55,9; 28,2; 21,5;

## 5.8 Método de preparo do dioxazolinilzinco:<sup>[48]</sup>

Em um balão de 50 mL, equipado com agitação magnética e sistema de atmosfera de argônio, foi adicionado 2,2 mmol de oxazolina, 9 mL de THF e foi resfriado até -78°C. Após estabilização da temperatura, 2,42 mmol de *n*-BuLi foi adicionado. Após um período de 30 minutos, foi adicionado 2,2 mL de uma solução 0,5 mol/L de ZnCl<sub>2</sub>. Foi mantido por 15 minutos à -78°C e então o balão reacional foi transferido para um banho de gelo, sendo mantido à 0°C por 15 minutos e foi resfriado novamente à -78°C para adição do aldeído.

## 5.9 Método de adição do dioxazolinilzinco ao aldeído 16:<sup>[48],[47]</sup>

Em um balão de 25 mL foi adicionado 2 mmol do aldeído e 5 mL de THF. Essa solução foi transferida via cânula para o balão onde foi preparado 2,2 mmol de dioxazolinilzinco que se encontrava à -78°C. Após a adição do aldeído, a temperatura foi aumentada lentamente acompanhando por CCD durante esse período. Ao atingir a temperatura ambiente, 20 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl foi adicionada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram agrupadas, secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e o solvente evaporado em um rotaevaporador. Ao bruto reacional foi adicionado 30 mL de metanol seco e 2,4 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Essa mistura foi resfriada à -15°C e foi adicionado 3 g de amalgama de sódio 8% em uma porção e a agitação foi mantida durante uma hora à -15°C. Após esse período, o meio reacional foi filtrado, diluído com 20 mL de éter etílico e foi adicionado 10 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. O solvente foi evaporado no rotaevaporador e extraído com DCM (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e a amostra foi concentrada. A amostra foi purificada utilizando cromatografia flash com fase móvel na proporção 3:2 acetato de etila/hexano, o rendimento total obtido foi de 70%, sendo de 55% para o produto **17A** e 15% de **17B**.



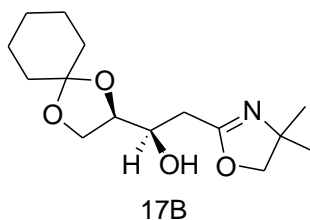
**Figura 27:** Produto majoritário **17A** da adição do dioxazolinilzinco ao (*R*)-2,3-ciclohexilideno-(*D*)-gliceraldeído (**16**)



Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) : 1,27 (s 6H); 1,32-1,45 (m 2H); 1,53-1,63 (m 8H); 2,38 (dd J 16,62 Hz; 8,48Hz 1H); 2,63 (dd J 16,62 Hz; 3,34 Hz 1H); 3,75-4,18 (m 6H)

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 164,7; 109,9; 78,6; 69,7; 66,8; 66,9; 36,4; 34,7; 31,3; 28,3; 25,1; 23,9; 23,7;



**Figura 28:** Produto minoritário **17B** da adição do dioxazolinilzinco ao (*R*)-2,3-ciclohexilideno-(*D*)-gliceraldeído (**16**)

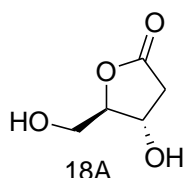
Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 1,27 (s 6H); 1,35-1,46 (m 2H); 1,54-1,7 (m 8H); 2,33-2,56 (m 2H); 3,79-4,25 (m 6H);

$^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 164,1; 110,0; 78,8; 77,2; 68,5; 66,9; 65,1; 35,9; 34,6; 31,4; 28,4; 28,3; 25,1; 23,9; 23,7;

### 5.10 Método de preparo da lactona **18**<sup>[49]</sup>

Em um balão de 25 mL, equipado com agitação magnética, foi adicionado 1 mmol da oxazolina **17** e resfriado em um banho de gelo. Foi adicionado 5 mL de ácido trifluoracético e a agitação foi mantida durante 14 horas, deixando atingir temperatura ambiente. Após esse período o ácido foi retirado sob pressão reduzida em um rotaevaporador sem aquecimento. A amostra foi purificada utilizando cromatografia em placa preparativa, utilizando como solvente clorofórmio:metanol na proporção 4:1. O rendimento para a lactona majoritária **18A** foi de 73% e de 70% para a lactona minoritária **18B**.

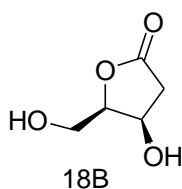


**Figura 29:** Estrutura da lactona majoritária **18A**

Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 2,37 ( dd 17,95 Hz; 2,52 Hz 1H); 2,91 (dd 17,95 Hz; 6,76 Hz 1H); 3,69 (dd 12,42 Hz; 3,57 Hz 1H); 3,76 ( dd 12,42 Hz; 3,27 Hz 1H); 4,37 (dd 5,45 Hz; 3,37 Hz 1H); 4,42 (dt 6,76 Hz; 4,56 Hz; 2,30 Hz 1H);

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 177,2; 88,8; 68,3; 61,1; 37,8;



**Figura 30:** Estrutura da lactona minoritária **18B**

Dados espectroscópicos:

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 2,42 ( dd 17,62 Hz; 1,5 Hz 1H); 2,89 ( dd 17,62 Hz; 5,76 Hz 1H); 3,85 ( dd 12,35 Hz; 4,82 Hz 1H); 3,89 ( dd 12,35 Hz; 6,34Hz 1H); 4,49(m 1H); 4,54 (m 1H)

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 177,2; 85,2; 67,6; 59,9; 38,7;

## 6. Referências bibliográficas

- [1] FRUMP, J. A., Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications. **Chemical Reviews**, v. 71, p.483-505, 1971.
- [2] GANT, T. G., MEYERS, A. I., The chemistry of 2-oxazolines (1985-present). **Tetrahedron**, v. 50, p.2297-2360, 1994.
- [3] BARTON, D. H. R., MOTHERWELL, W. B., WOZNIAK, J., ZARD, S. Z., An efficient and short degradation of the cholic-acid side-chain - a new method for the preparation and dehydrogenation of 4,5-dihydro-oxazoles. **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, v., p.1865-1869, 1985.
- [4] MEYERS, A. I., KNAUS, G., KAMATA, K., Synthesis via 2-oxazolines. IV. Asymmetric synthesis of 2-methylalkanoic acids from a chiral oxazoline. **Journal of the American Chemical Society**, v. 96, p.268-270, 1974.
- [5] MEYERS, A. I., KNAUS, G., KAMATA, K., FORD, M. E., Asymmetric synthesis of R and S .alpha.-alkylalkanoic acids from metalation and alkylation of chiral 2-oxazolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, p.567-576, 1976.
- [6] MEYERS, A. I., SNYDER, E. S., ACKERMAN, J. J. H., Stereochemistry of metalation and alkylation of chiral oxazolines. A carbon-13 nuclear magnetic resonance study of lithio oxazolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, p.8186-8189, 1978.
- [7] HARRISON, P. W. B., KENYON, J., PHILLIPS, H., CCLXXIX.-The dependence of rotatory power on chemical constitution. Part XXIX. The resolution of sulfoxides into their optically active forms. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, v., p.2079-2090, 1926.
- [8] SHIN, J. M., CHO, Y. M., SACHS, G., Chemistry of Covalent Inhibition of the Gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase by Proton Pump Inhibitors. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, p.7800-7811, 2004.
- [9] WOJACZYNSKA, E., WOJACZYNSKI, J., Enantioselective Synthesis of Sulfoxides: 2000-2009. **Chemical Reviews**, v. 110, p.4303-4356, 2010.
- [10] PELLISSIER, H., Use of chiral sulfoxides in asymmetric synthesis. **Tetrahedron**, v. 62, p.5559-5601, 2006.
- [11] CARRENO, M. C., HERNANDEZ-TORRES, G., RIBAGORDA, M., URBANO, A., Enantiopure sulfoxides: recent applications in asymmetric synthesis. **Chemical Communications**, v., p.6129-6144, 2009.

- [12] FERNÁNDEZ, I., KHIAR, N., Recent Developments in the Synthesis and Utilization of Chiral Sulfoxides. **Chemical Reviews**, v. 103, p.3651-3706, 2003.
- [13] WALKER, A. J., Asymmetric carbon-carbon bond formation using sulfoxide-stabilised carbanions. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 3, p.961-998, 1992.
- [14] ANDERSEN, K. K., GAFFIELD, W., PAPANIKOLAOU, N. E., FOLEY, J. W., PERKINS, R. I., Optically Active Sulfoxides. The Synthesis and Rotatory Dispersion of Some Diaryl Sulfoxides<sup>2</sup>. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, p.5637-5646, 1964.
- [15] O'MAHONY, G. E., KELLY, P., LAWRENCE, S. E., MAGUIRE, A. R., Synthesis of enantioenriched sulfoxides. **ARKIVOC**, v. (i), p.1-110, 2011.
- [16] PITCHEN, P., KAGAN, H. B., An efficient asymmetric oxidation of sulfides to sulfoxides. **Tetrahedron Letters**, v. 25, p.1049-1052, 1984.
- [17] DIFURIA, F., MODENA, G., SERAGLIA, R., Synthesis of chiral sulfoxides by metal-catalyzed oxidation with tert-butyl hydroperoxide. **Synthesis-Stuttgart**, v., p.325-326, 1984.
- [18] WEIX, D. J., ELLMAN, J. A., Improved Synthesis of tert-Butanesulfinamide Suitable for Large-Scale Production. **Organic Letters**, v. 5, p.1317-1320, 2003.
- [19] MOTOHASHI, S., YASUKAWA, K., TAKIDO, M., AKIHISA, T., TAKAGI, T., NISHIOKA, R., TOKUTAKE, N., Asymmetric synthesis of heptacosane-6,8-diols induced by chiral sulfoxides. **Synthetic Communications**, v. 30, p.4467-4472, 2000.
- [20] CARREÑO, M. C., DES MAZERY, R., URBANO, A., COLOBERT, F., SOLLADIÉ, G., Reductive Cyclizations of Hydroxysulfinyl Ketones: Enantioselective Access to Tetrahydropyran and Tetrahydrofuran Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p.7779-7787, 2003.
- [21] PAGE, P. C. B. 1998. Organosulfur Chemistry, Synthetic and Stereochemical Aspects. *Academic: London*.
- [22] FERNANDEZ DE LA PRADILLA, R., TORTOSA, M., CASTELLANOS, E., VISO, A., BAILE, R., Sulfoxide-Directed Intramolecular 4+2 Cycloadditions between 2-Sulfinyl Butadienes and Unactivated Alkynes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p.1517-1533, 2010.
- [23] COREY, E. J., CHAYKOVSKY, M., Methylsulfinylcarbanion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 84, p.866-&, 1962.

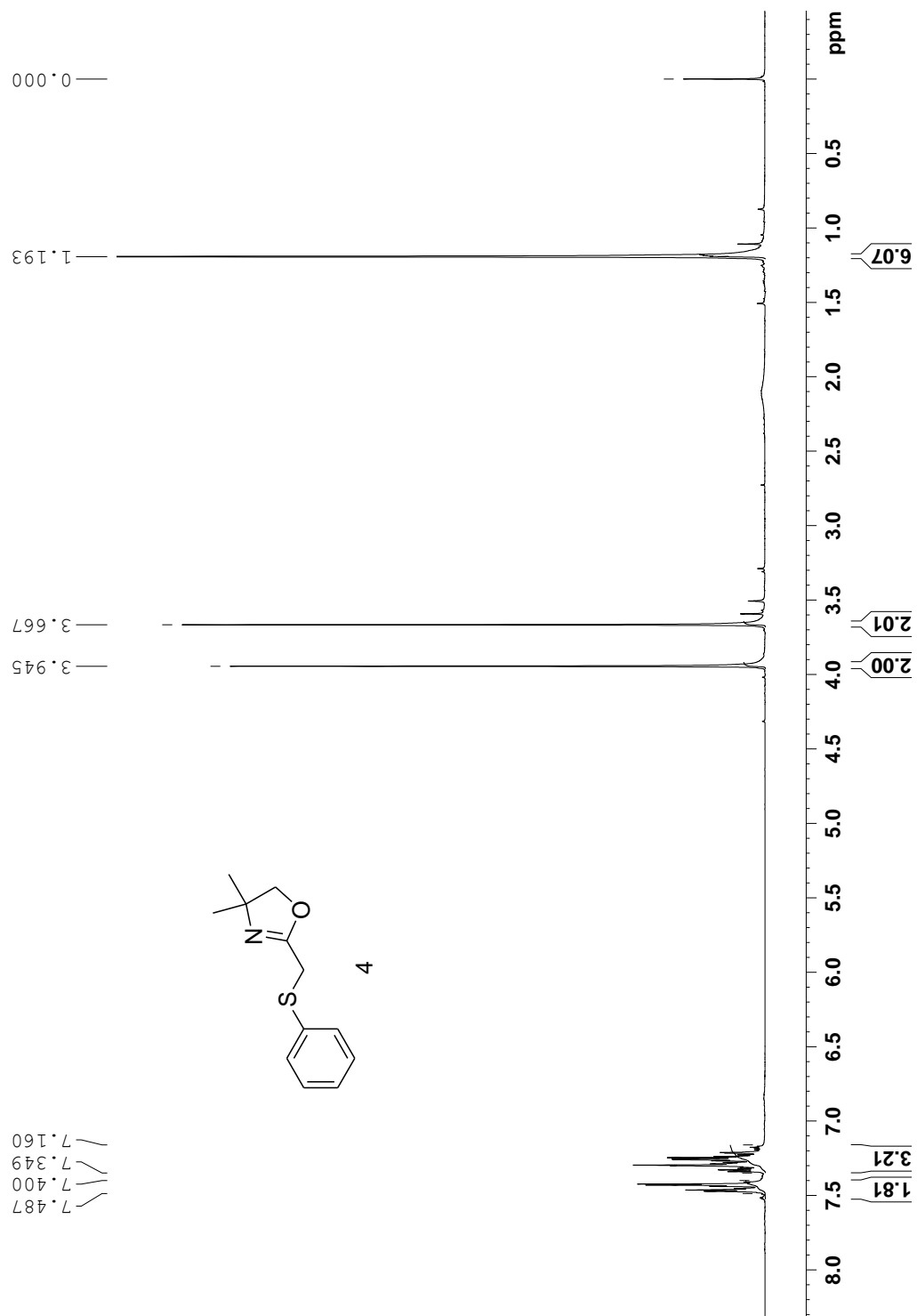
- [24] RAUK, A., BUNCEL, E., MOIR, R. Y., WOLFE, S., Hydrogen exchange in benzyl methyl sulfoxide . Kinetic and spectroscopic nonequivalence of methylene protons. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, p.5498-&, 1965.
- [25] DURST, T., Stereospecific hydroxyalkylation of chloromethyl phenyl sulfoxide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, p.1034-&, 1969.
- [26] NAKAMURA, S., TAKEMOTO, H., UENO, Y., TORU, T., KAKUMOTO, T., HAGIWARA, T., Stereoselective reaction of alpha-sulfinyl carbanion derived from chiral 2-(trialkylsilyl)ethyl sulfoxides: Evidence for a novel silicon-oxygen interaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, p.469-474, 2000.
- [27] CHEN, M. J., LO, C. Y., CHIN, C. C., LIU, R. S., Total synthesis of (+)-blastmycinone, (-)-litsenolide C-1, and related natural trisubstituted lactones via alkynyltungsten compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v. 65, p.6362-6367, 2000.
- [28] DEAZEVEDO, M. B. M., GREENE, A. E., Chiral enol ethers in asymmetric-synthesis - preparation of the beta-oxygenated lactones (-)-blastmycinolactol, (+)-blastmycinone, (-)-nfx-2, and (+)-antimycinone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p.4940-4942, 1995.
- [29] MIRANDA, P. O., ESTEVEZ, F., QUINTANA, J., GARCIA, C. I., BROUARD, I., PADRON, J. I., PIVEL, J. P., BERMEJO, J., Enantioselective synthesis and biological activity of (3S,4R)- and (3S,4S)-3-hydroxy-4-hydroxymethyl-4-butanolides in relation to PGE(2). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p.292-295, 2004.
- [30] JOHNSON, C. R., KEISER, J. E., Methyl phenyl sulfoxide. **Organic Synthesis**, v. 5, p.791, 1973.
- [31] NUZHDIN, A. L., DYBTSEV, D. N., FEDIN, V. P., BUKHTIYAROVA, G. A., Homogeneous and heterogeneous catalytic oxidation of sulfides by H(2)O(2) over zinc(II) compounds. **Dalton Transactions**, v., p.10481-10485, 2009.
- [32] XU, W. L., LI, Y. Z., ZHANG, Q. S., ZHU, H. S., A selective, convenient, and efficient conversion of sulfides to sulfoxides. **Synthesis-Stuttgart**, v., p.227-232, 2004.
- [33] HAJIPOUR, A. R., MALLAKPOUR, S. E., ADIBI, H., A facile and selective method for oxidation of sulfides and thiols to their corresponding sulfoxides and disulfides with alumina-supported potassium permanganate under solvent-free conditions. **Sulfur Letters**, v. 25, p.155-160, 2002.
- [34] GOLCHOUBIAN, H., HOSSEINPOOR, F., Effective oxidation of sulfides to sulfoxides with hydrogen peroxide under transition-metal-free conditions. **Molecules**, v. 12, p.304-311, 2007.

- [35] BOWER, J. F., MARTIN, C. J., RAWSON, D. J., SLAWIN, A. M. Z., WILLIAMS, J. M. J., Diastereoselective conversion of sulfides into sulfoxides. 1,5- and 1,6-asymmetric induction. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, v., p.333-342, 1996.
- [36] AITKEN, R. A., ARMSTRONG, D. P., GALT, R. H. B., MESHER, S. T. E., Synthesis and oxidation of chiral 2-thiazolines (4,5-dihydro-1,3-thiazoles). **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1**, v., p.935-943, 1997.
- [37] AITKEN, R. A., ARMSTRONG, D. P., Oxidation of 4-substituted chiral oxazoline using MCPBA and NO<sub>2</sub>. **ARKIVOC**, v. iii, p.186-192, 2000.
- [38] MIRANDA, P. O., ESTÉVEZ, F., QUINTANA, J., GARCÍA, C. I., BROUARD, I., PADRÓN, J. I., PIVEL, J. P., BERMEJO, J., Enantioselective Synthesis and Biological Activity of (3S,4R)- and (3S,4S)-3-Hydroxy-4-hydroxymethyl- 4-butanolides in Relation to PGE<sub>2</sub>. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p.292-295, 2003.
- [39] BOCK, K., LUNDT, I., PEDERSEN, C., The preparation of some bromodeoxy- and dibromodideoxy-pentonolactones. **Carbohydrate Research**, v. 90, p.17-26, 1981.
- [40] DOYLE, M. P., DYATKIN, A. B., TEDROW, J. S., Synthesis of 2-deoxyxylolactone from glycerol derivatives via highly enantioselective carbon-hydrogen insertion reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 35, p.3853-3856, 1994.
- [41] DOYLE, M. P., TEDROW, J. S., DYATKIN, A. B., SPAANS, C. J., ENE, D. G., Enantioselective Syntheses of 2-Deoxyxylono-1,4-lactone and 2-Deoxyribono-1,4-lactone from 1,3-Dioxan-5-yl Diazoacetates. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, p.8907-8915, 1999.
- [42] STILL, W. C., KAHN, M., MITRA, A., RAPID CHROMATOGRAPHIC TECHNIQUE FOR PREPARATIVE SEPARATIONS WITH MODERATE RESOLUTION. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, p.2923-2925, 1978.
- [43] MCKENNON, M. J., MEYERS, A. I., DRAUZ, K., SCHWARM, M., A convenient reduction of amino-acids and their derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, p.3568-3571, 1993.
- [44] Método desenvolvido no Laboratório de Síntese Orgânica, descrito na Tese de Doutorado de José Augusto Ferreira Perez Villar. v.,
- [45] VARMA, R. S., NAICKER, K. P., The urea-hydrogen peroxide complex: Solid-state oxidative protocols for hydroxylated aldehydes and ketones (Dakin reaction), nitriles, sulfides, and nitrogen heterocycles. **Organic Letters**, v. 1, p.189-191, 1999.

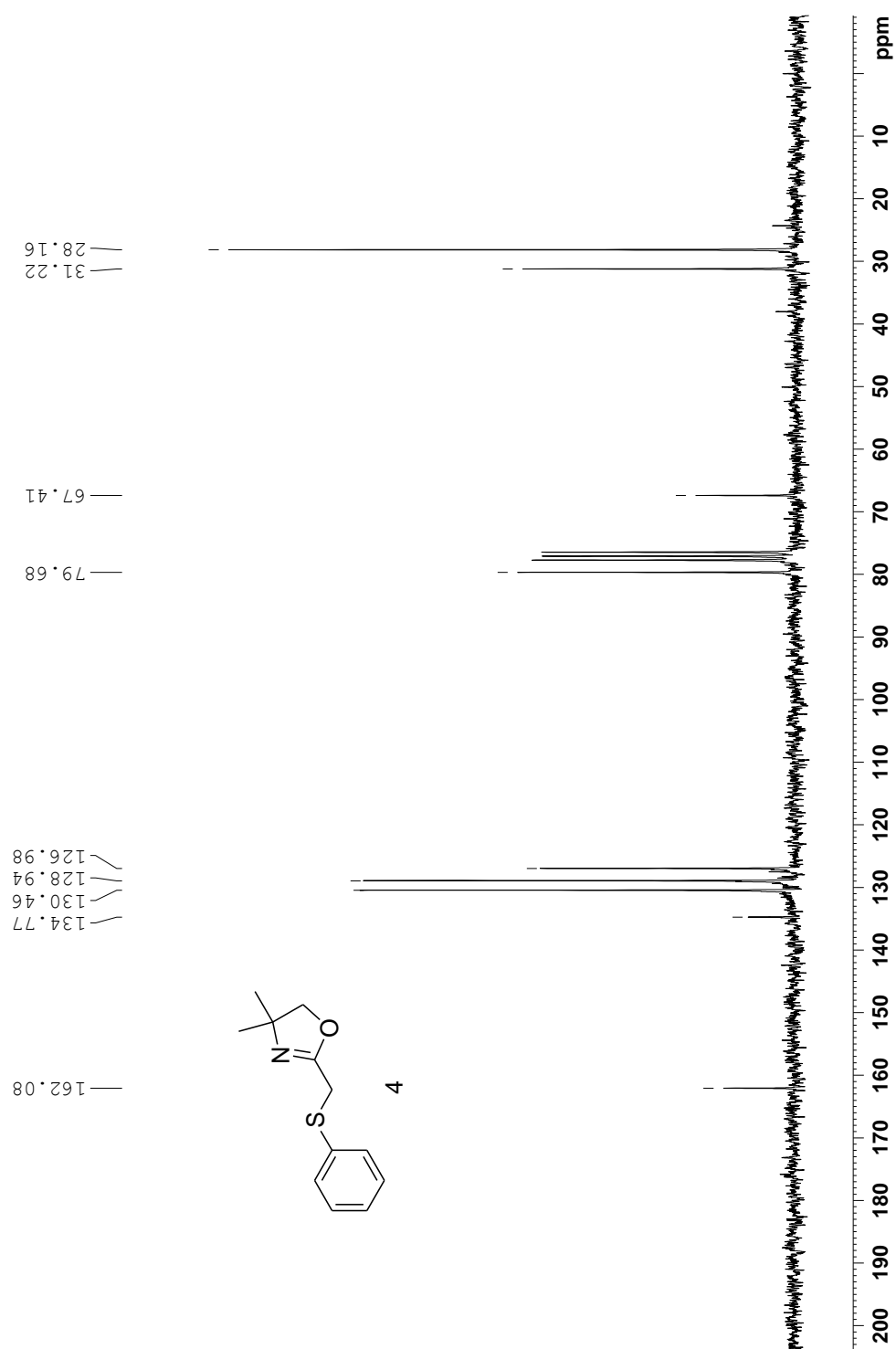
- [46] MEYERS, A. I., TEMPLE, D. L., NOLEN, R. L., MIHELICH, E. D., Oxazolines 9. Synthesis of homologated acetic-acids and esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p.2778-2783, 1974.
- [47] ANNUNZIATA, R., CINQUINI, M., GILARDI, A., COZZI, F., Optically-active 2-(arylsulfinylmethyl)-oxazolines, chiral enol acetate equivalents in aldol-type condensations. **Synthesis-Stuttgart**, v., p.1016-1017, 1983.
- [48] OLIVEIRA, A. R. M., VILLAR, J. A. F. P., SIMONELLI, F., GARIANI, R. A., WOSCH, C. L., ZARBIN, P. H. G., Conjugated addition of bis(oxazolinyl)zinc to substituted 2-nitrovinyl benzenes: an alternative synthesis of (+/-)-Rolipram. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p.1507-1509, 2007.
- [49] KITA, Y., TAMURA, O., ITOH, F., YASUDA, H., KISHINO, H., KE, Y. Y., TAMURA, Y., The chemistry of O-silylated ketene acetals. Stereocontrolled synthesis of 2-deoxy- and 2-deoxy-2-C-alkyl-erythro-pentoses. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p.554-561, 1988.

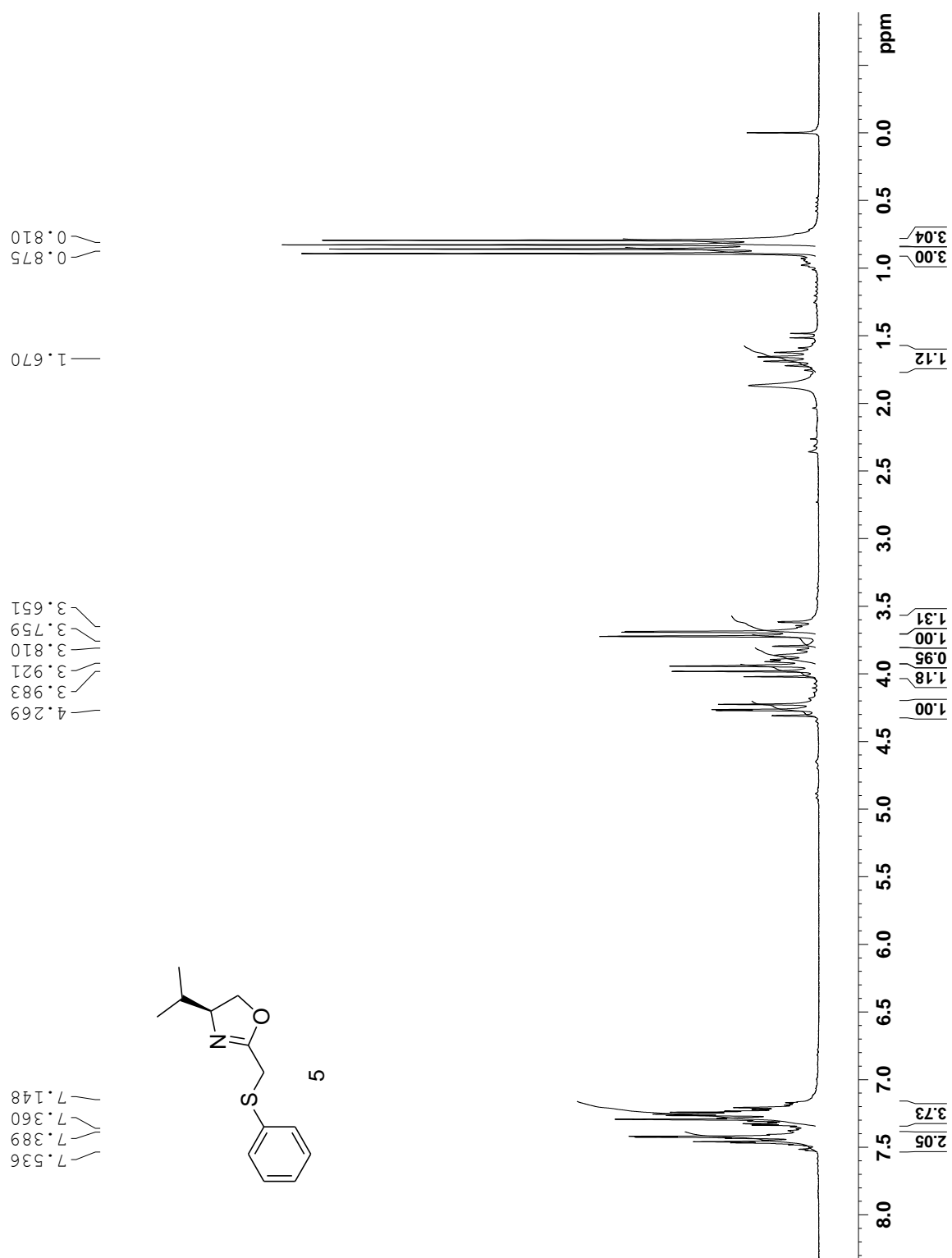
## Apêndice – Espectros selecionados

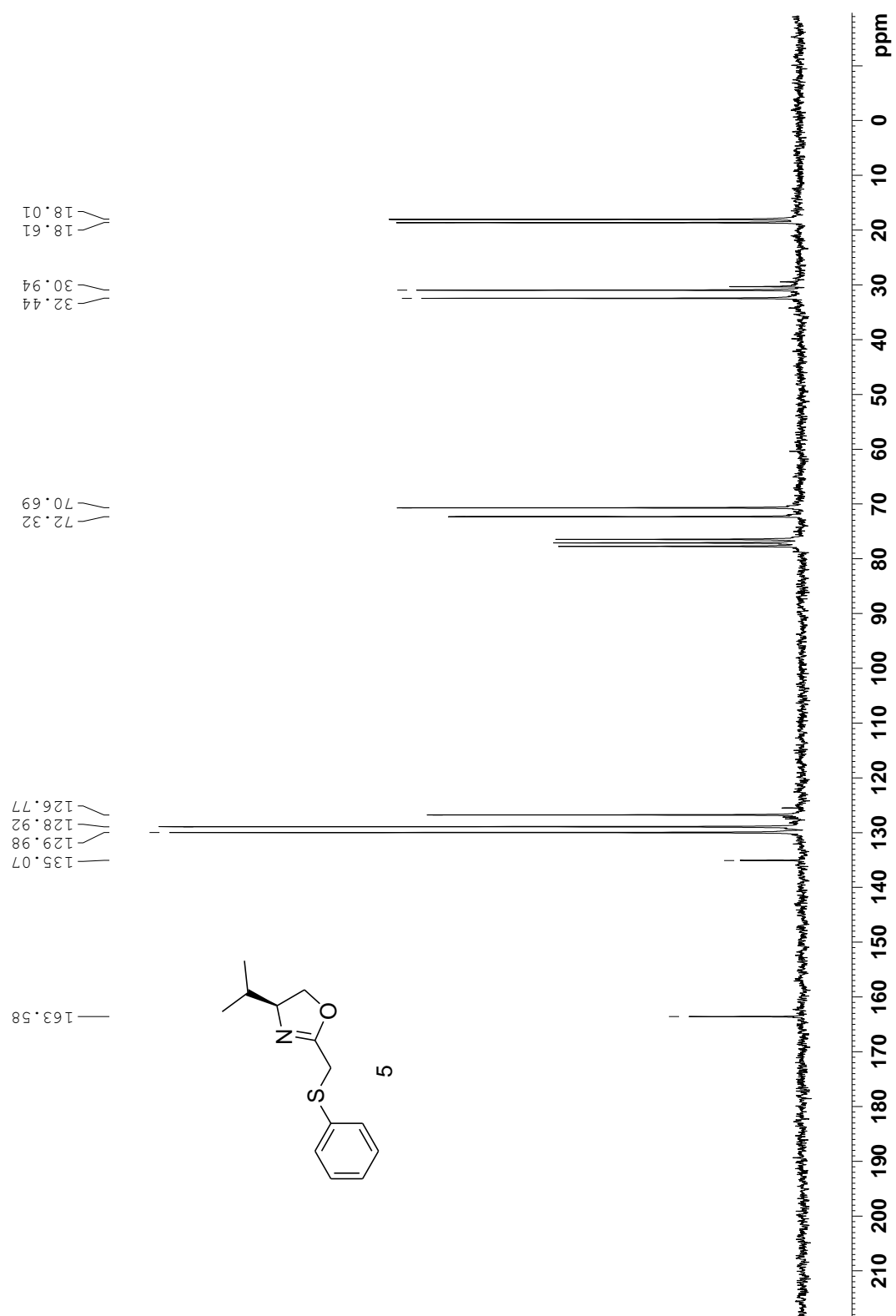
### Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da oxazolina 4

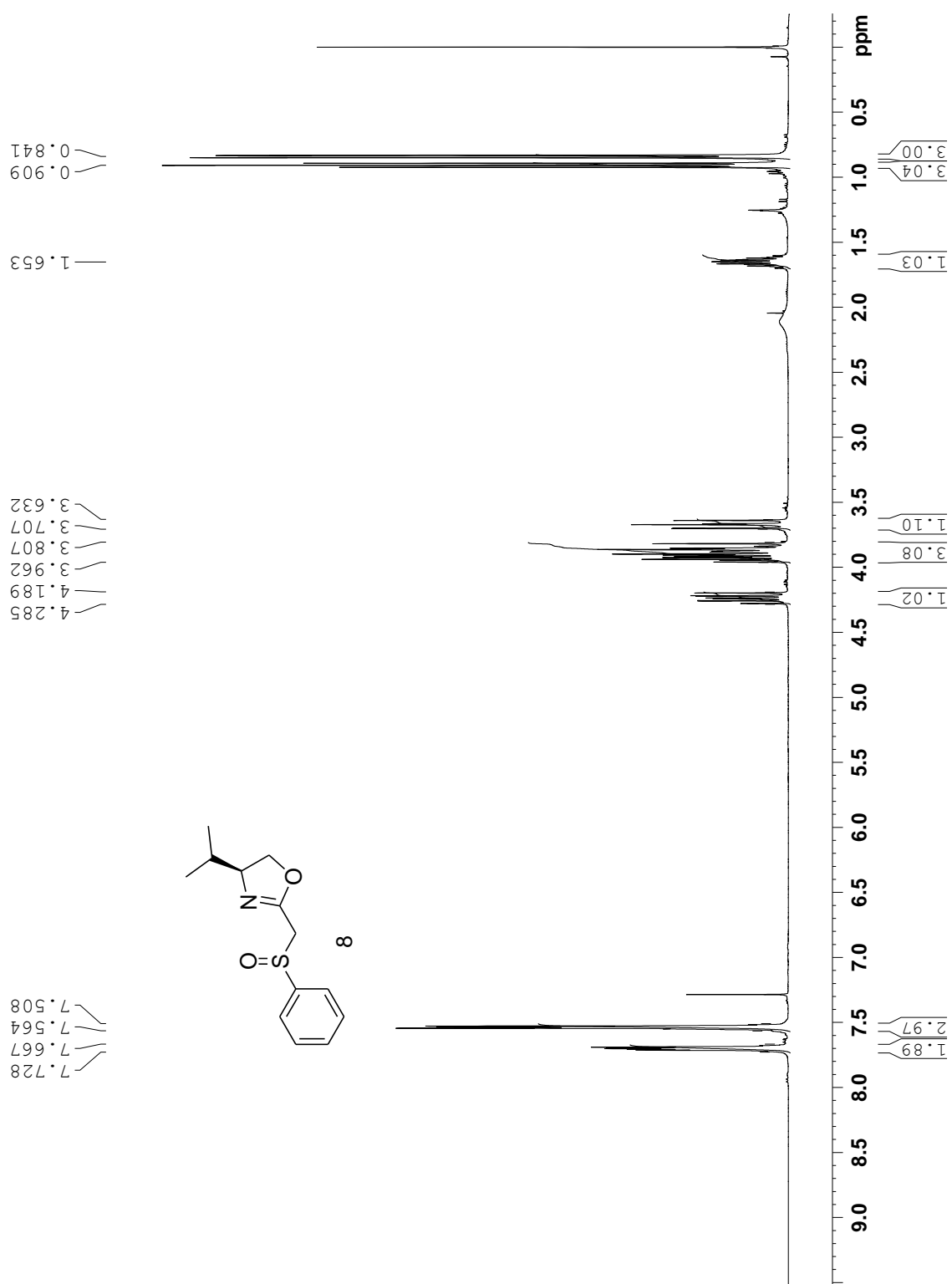


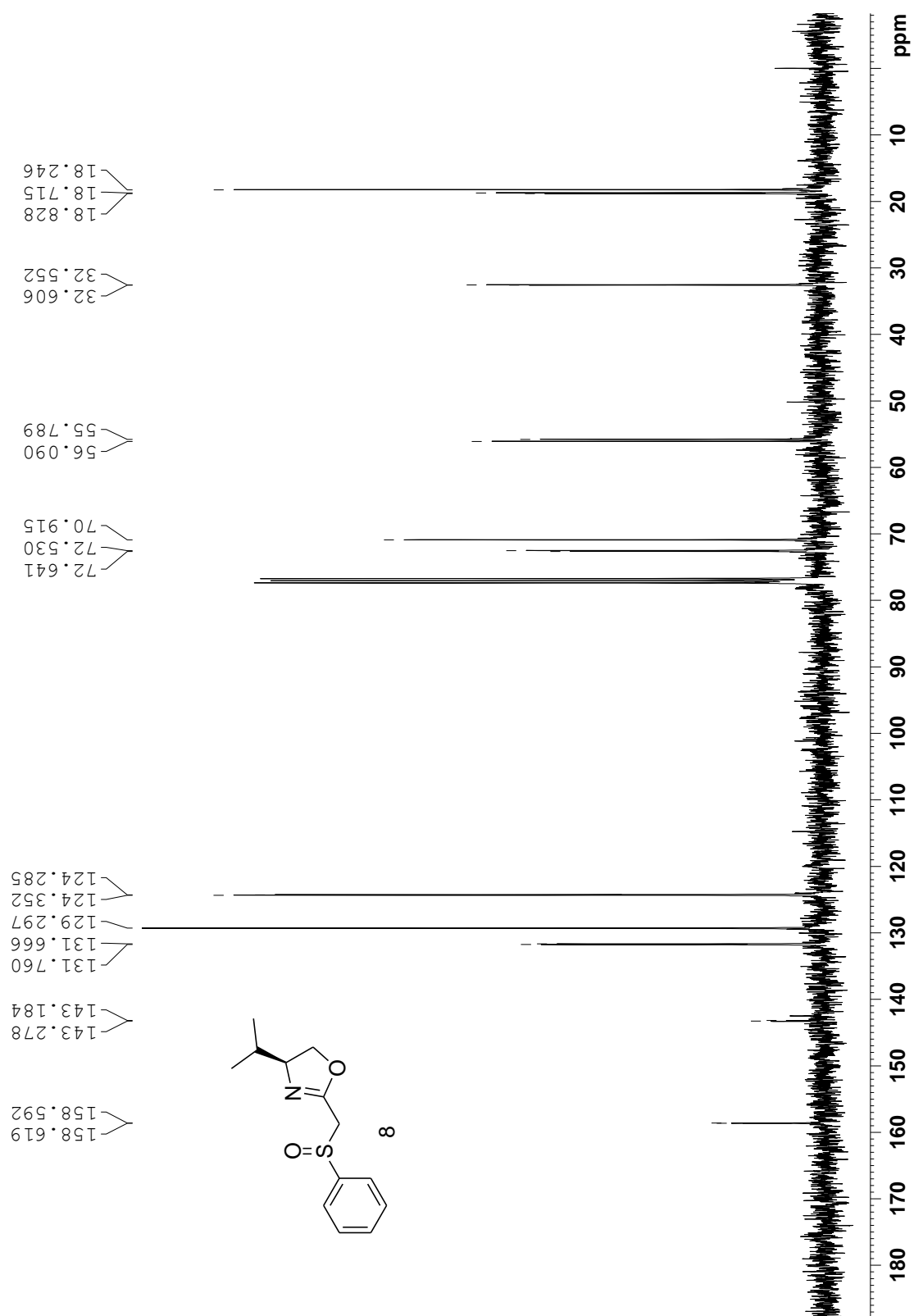


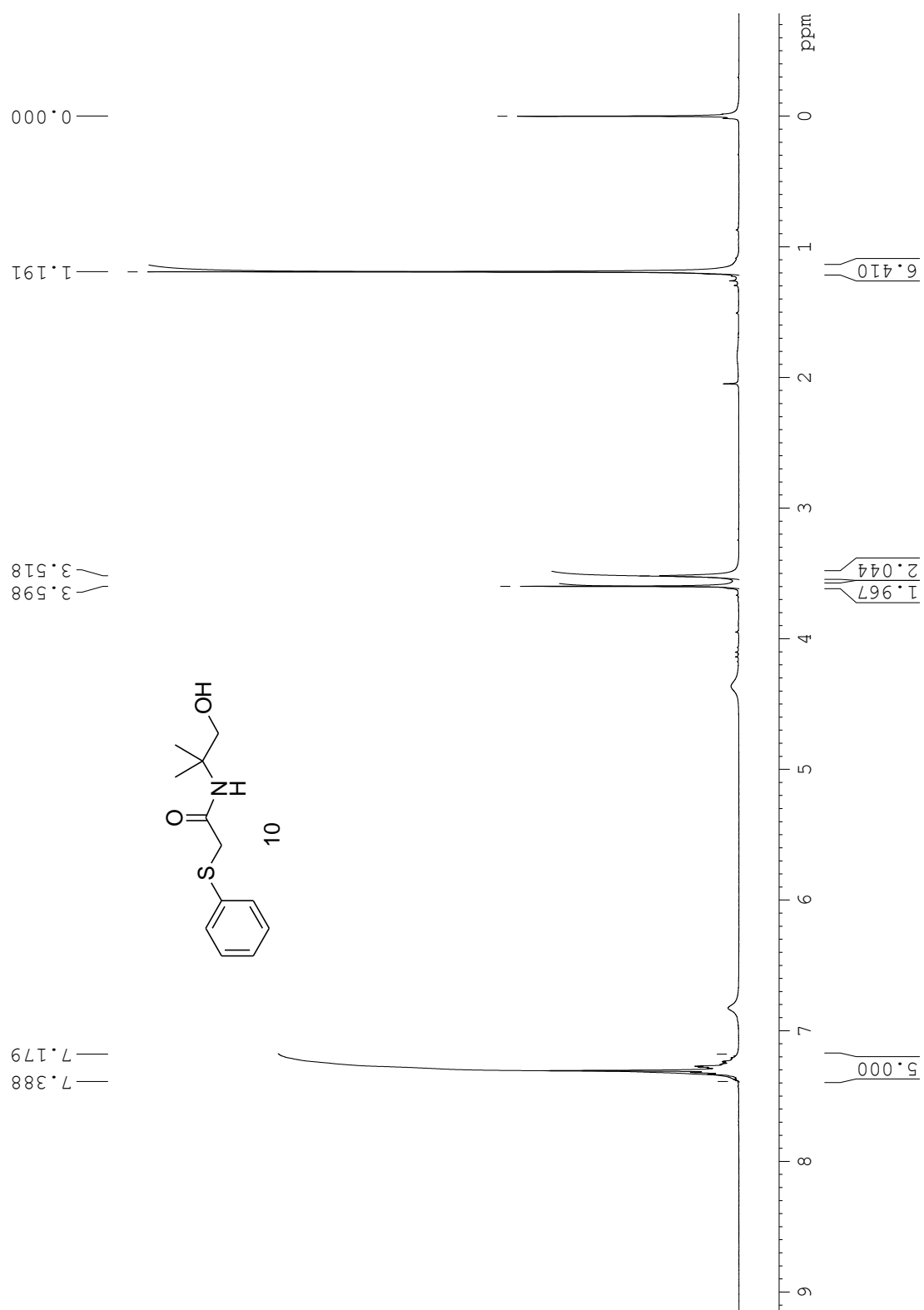
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da oxazolina 4

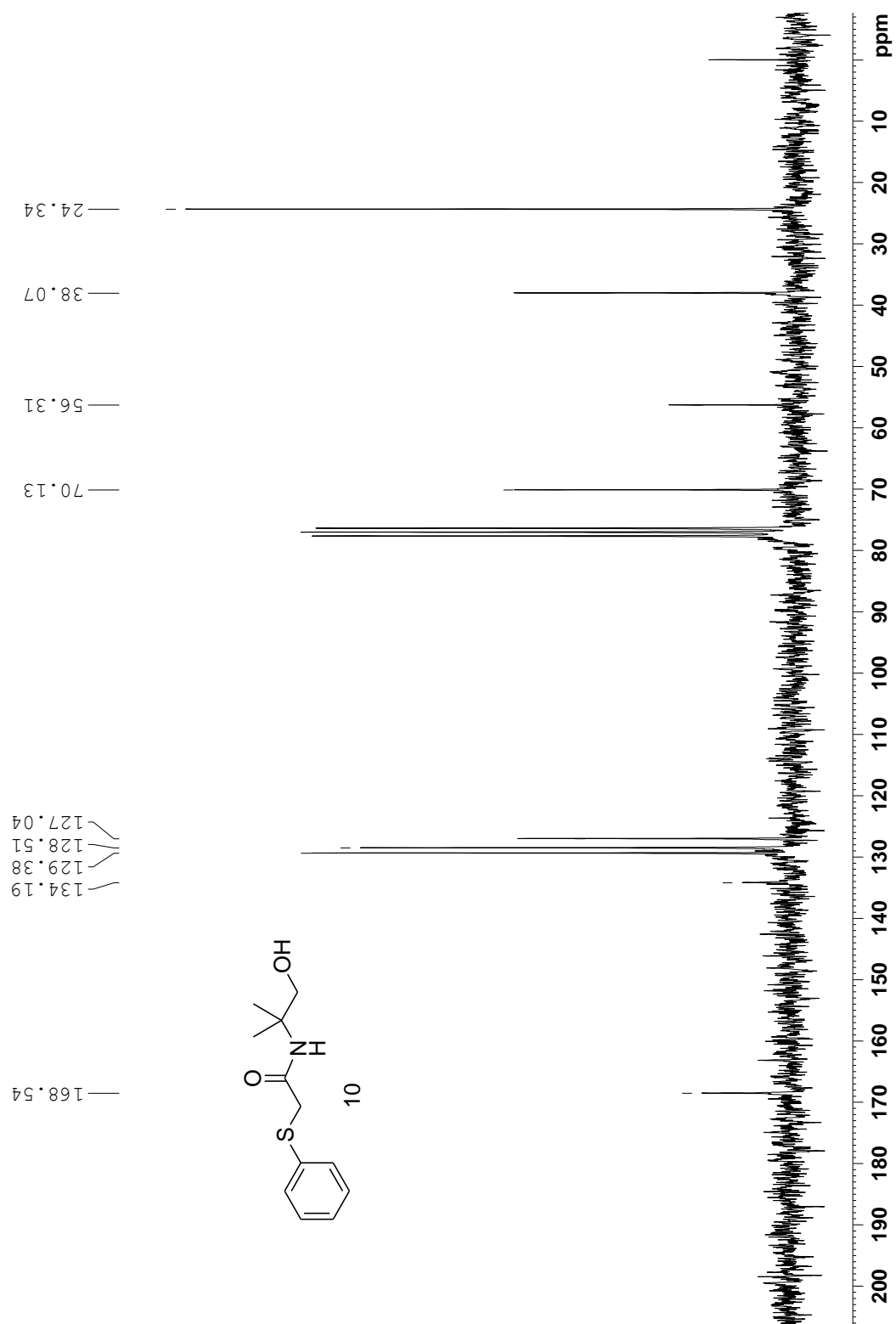
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolina 5

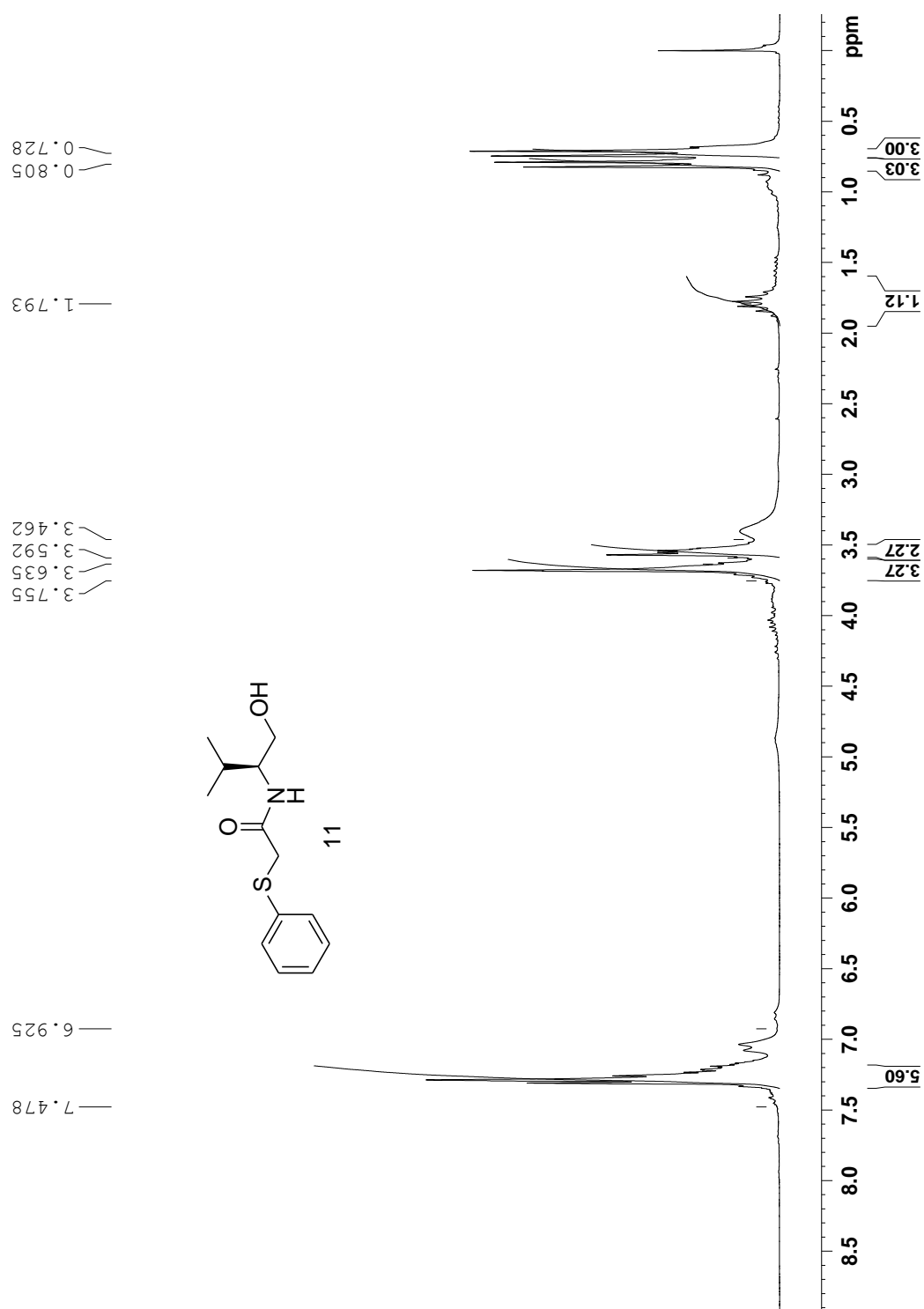
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da oxazolina 5

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do sulfóxido 8

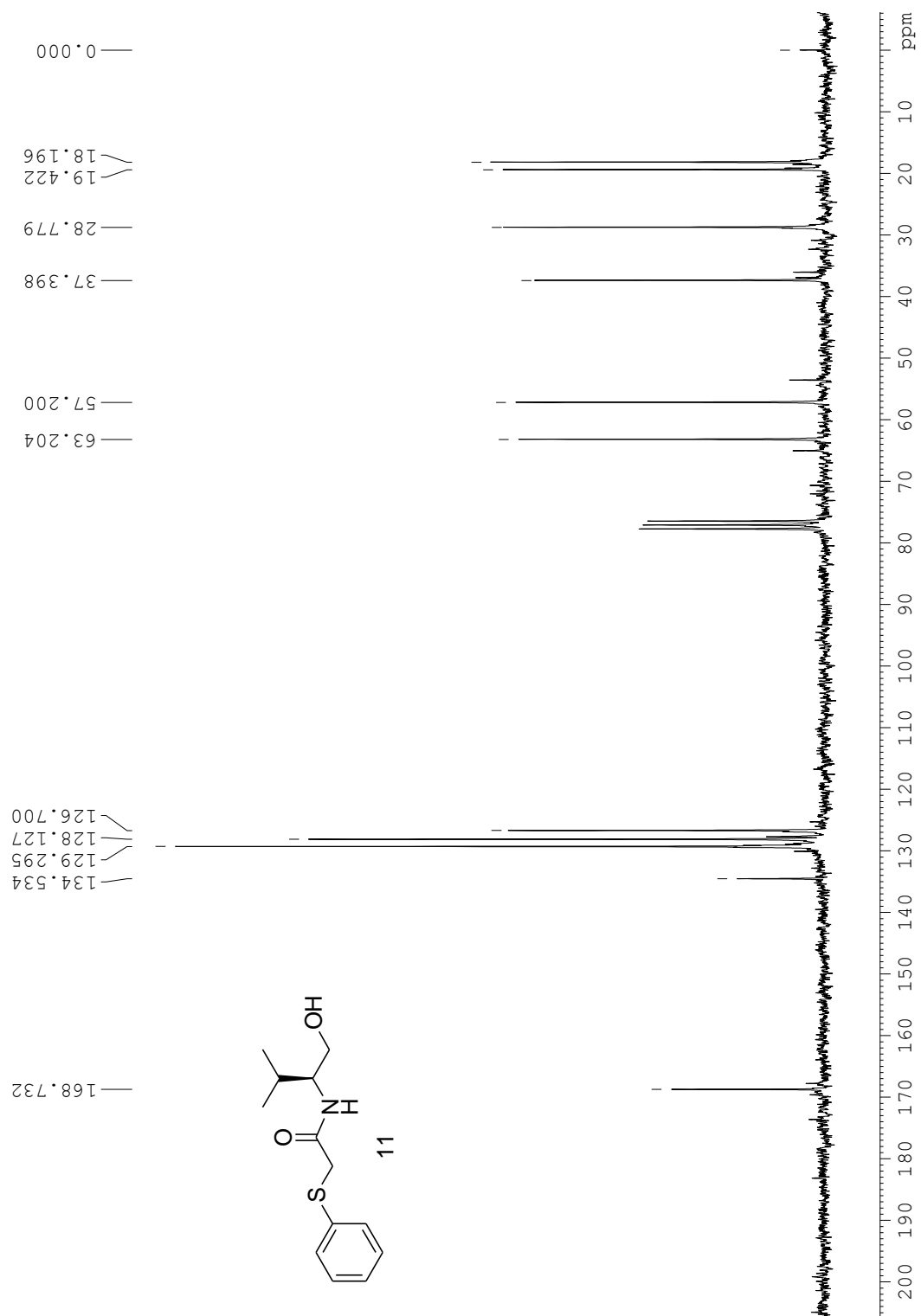
Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do sulfóxido 8

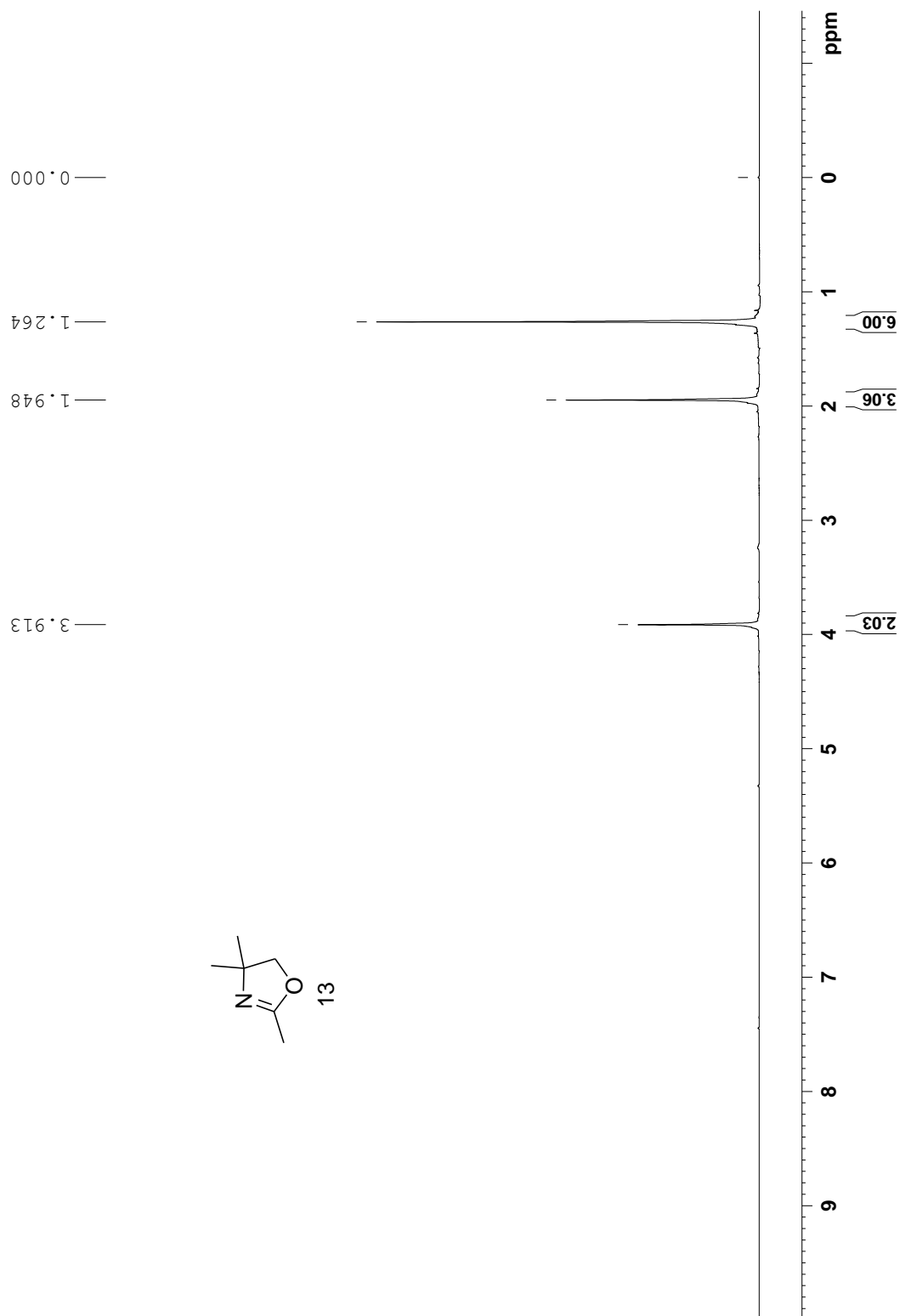
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da amida 10

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da amida 10

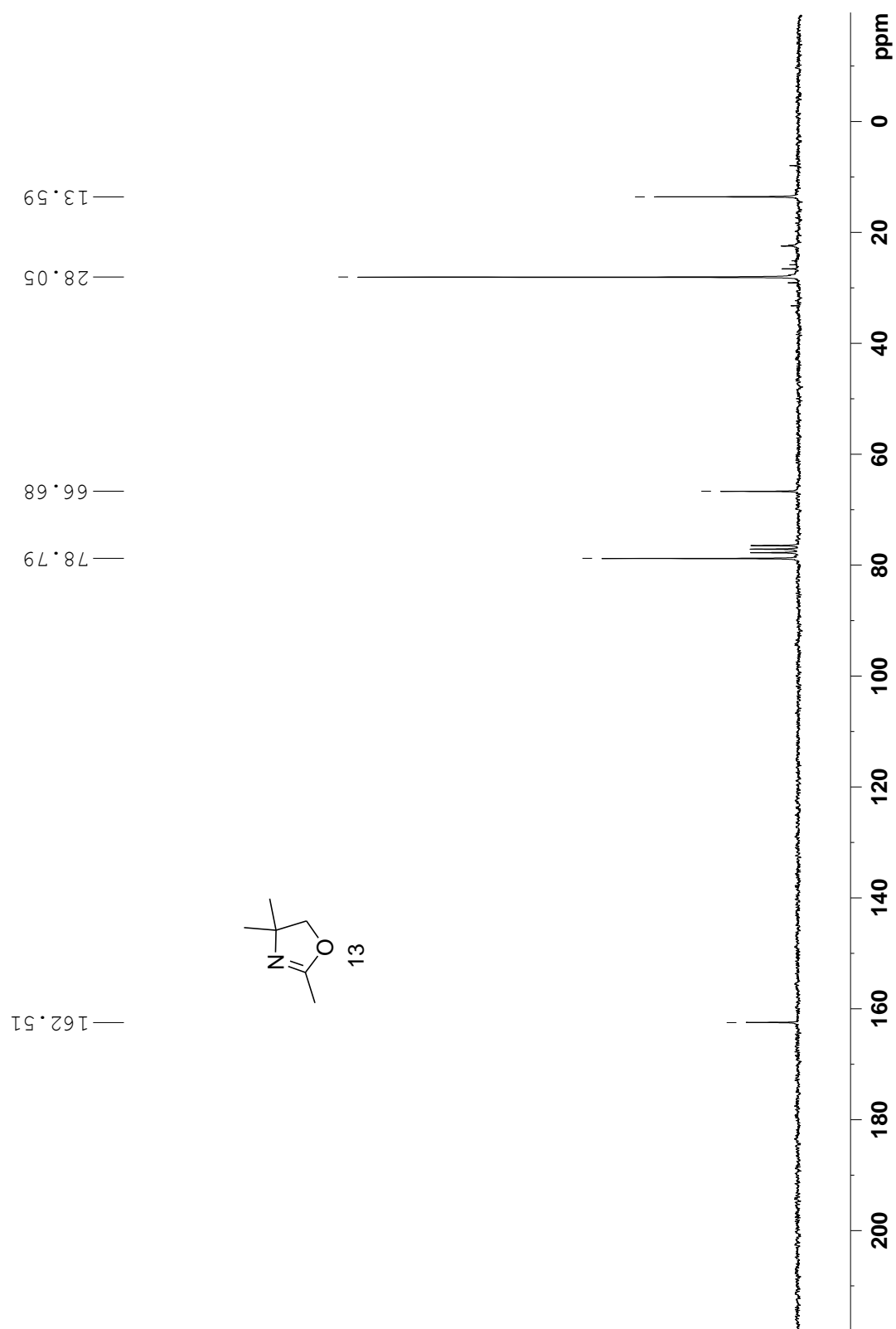
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da amida 11

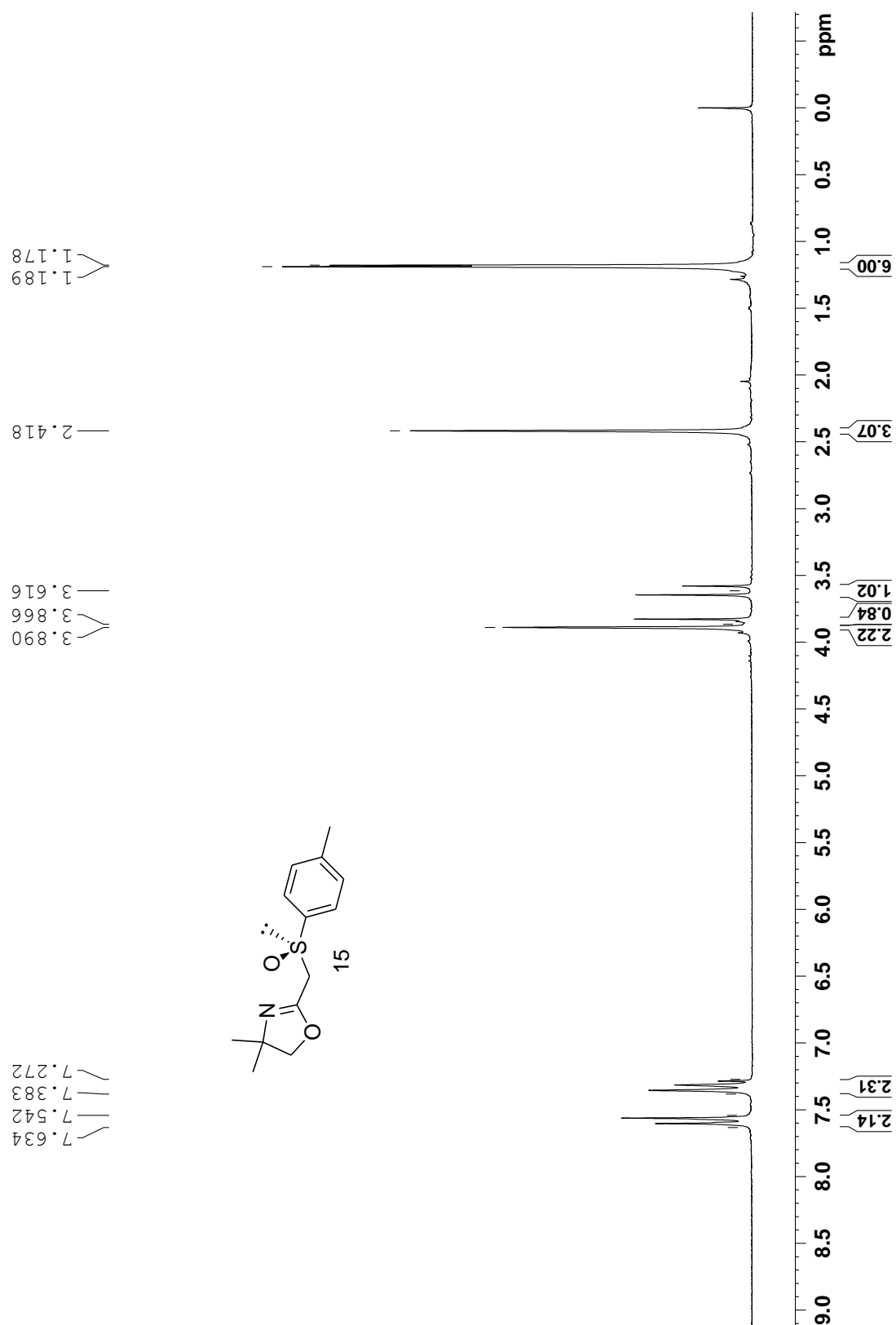


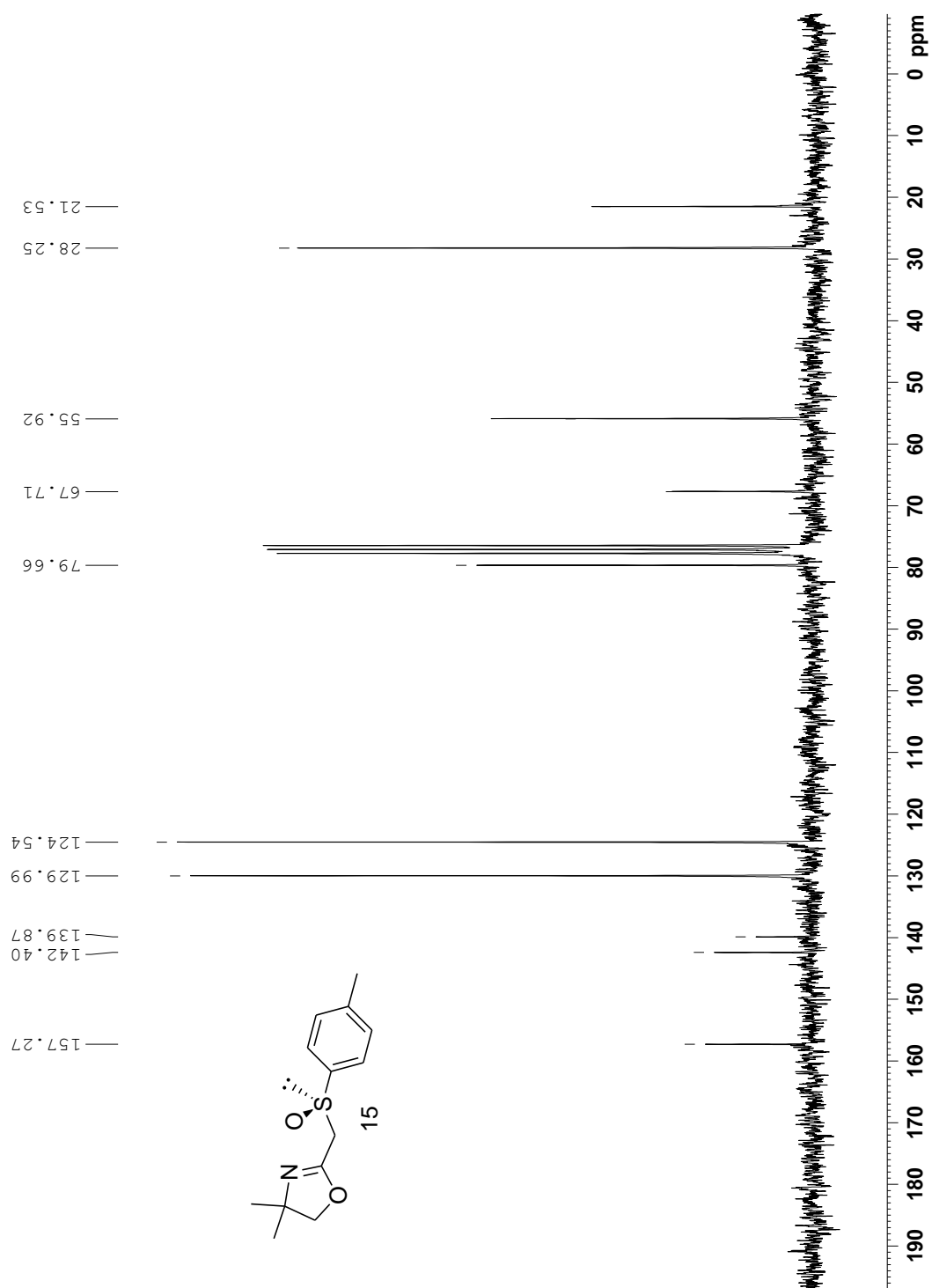
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da amida 11

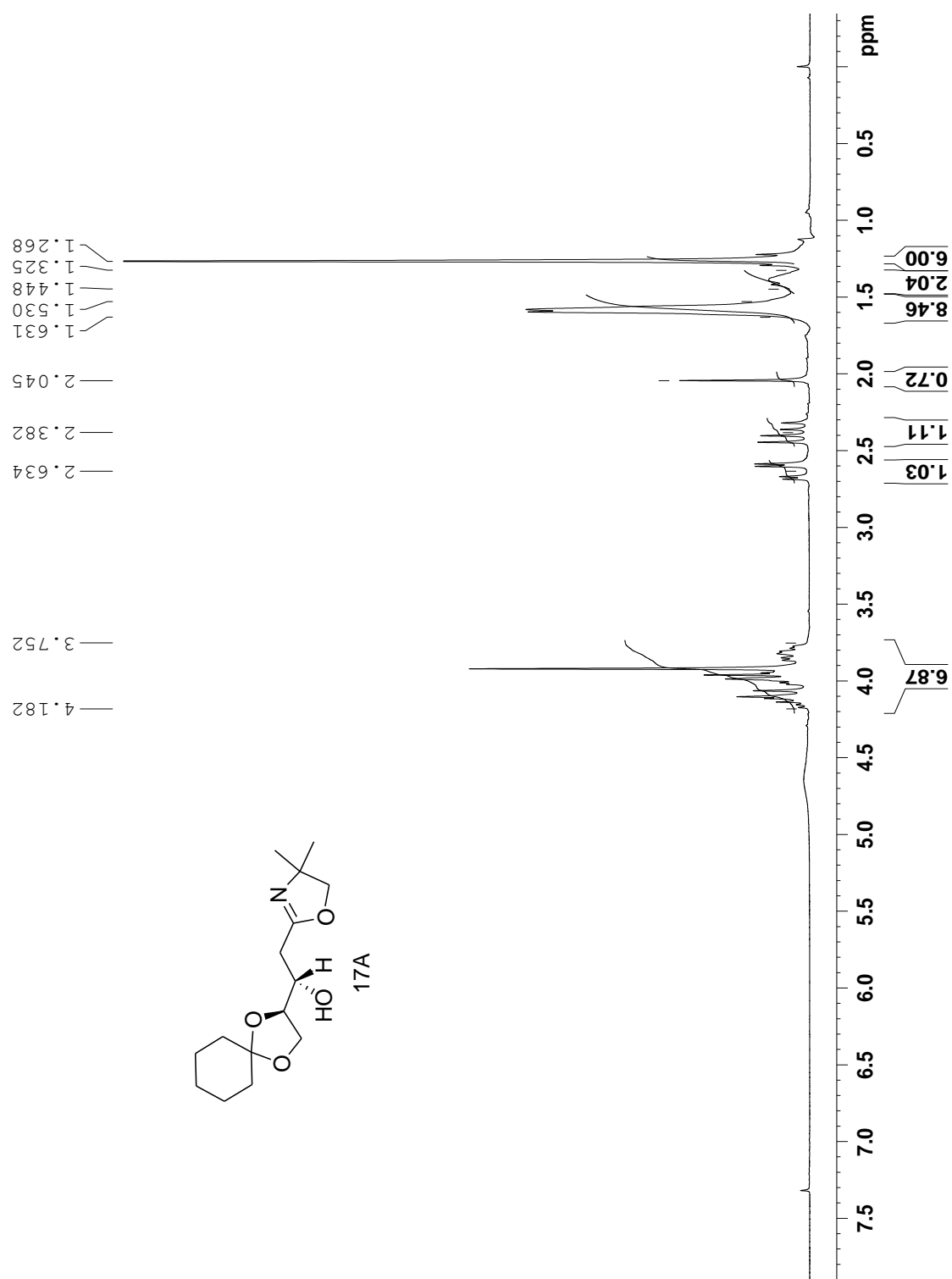
**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da oxazolina 13**

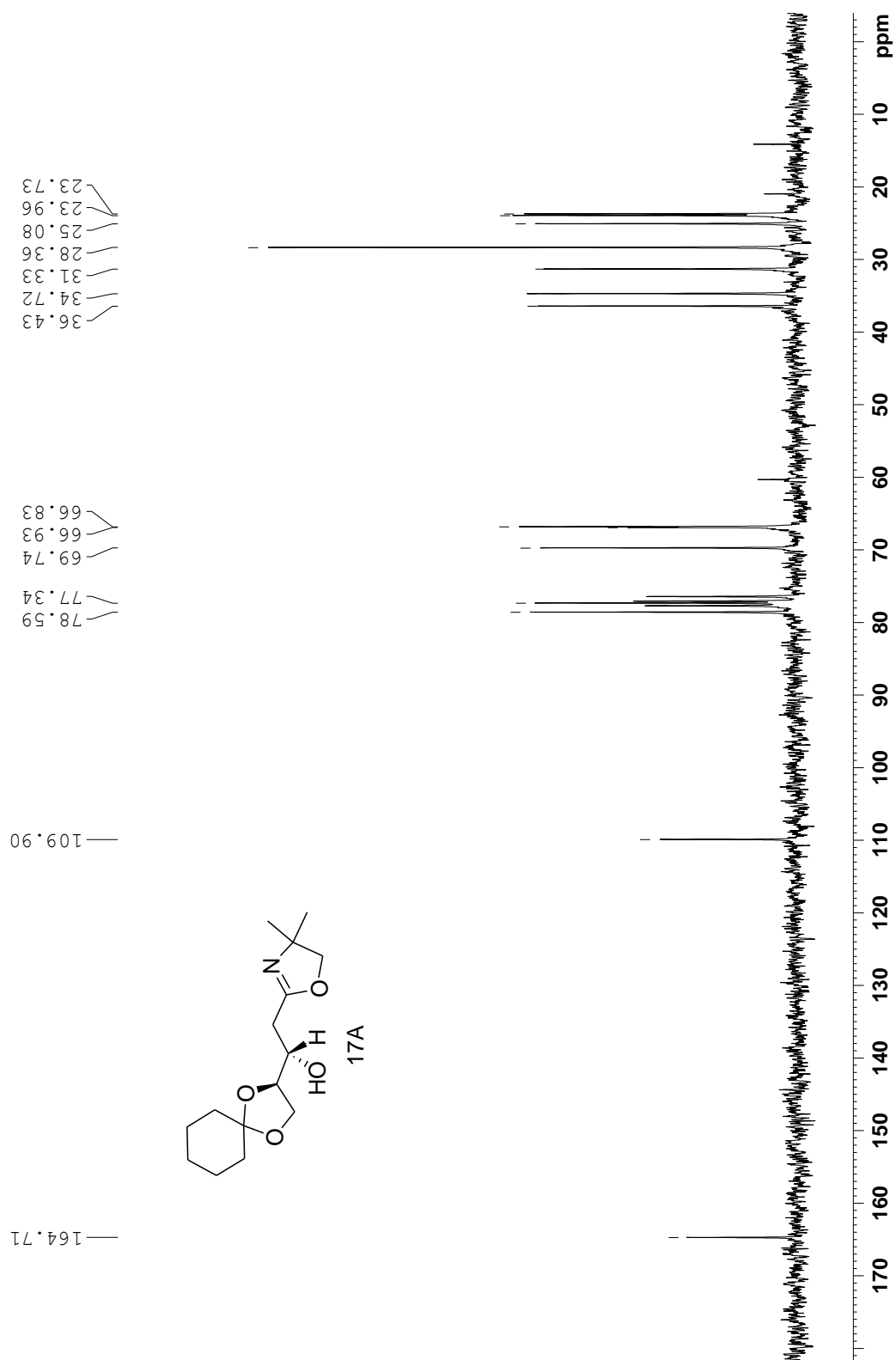
# **Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da oxazolina 13**

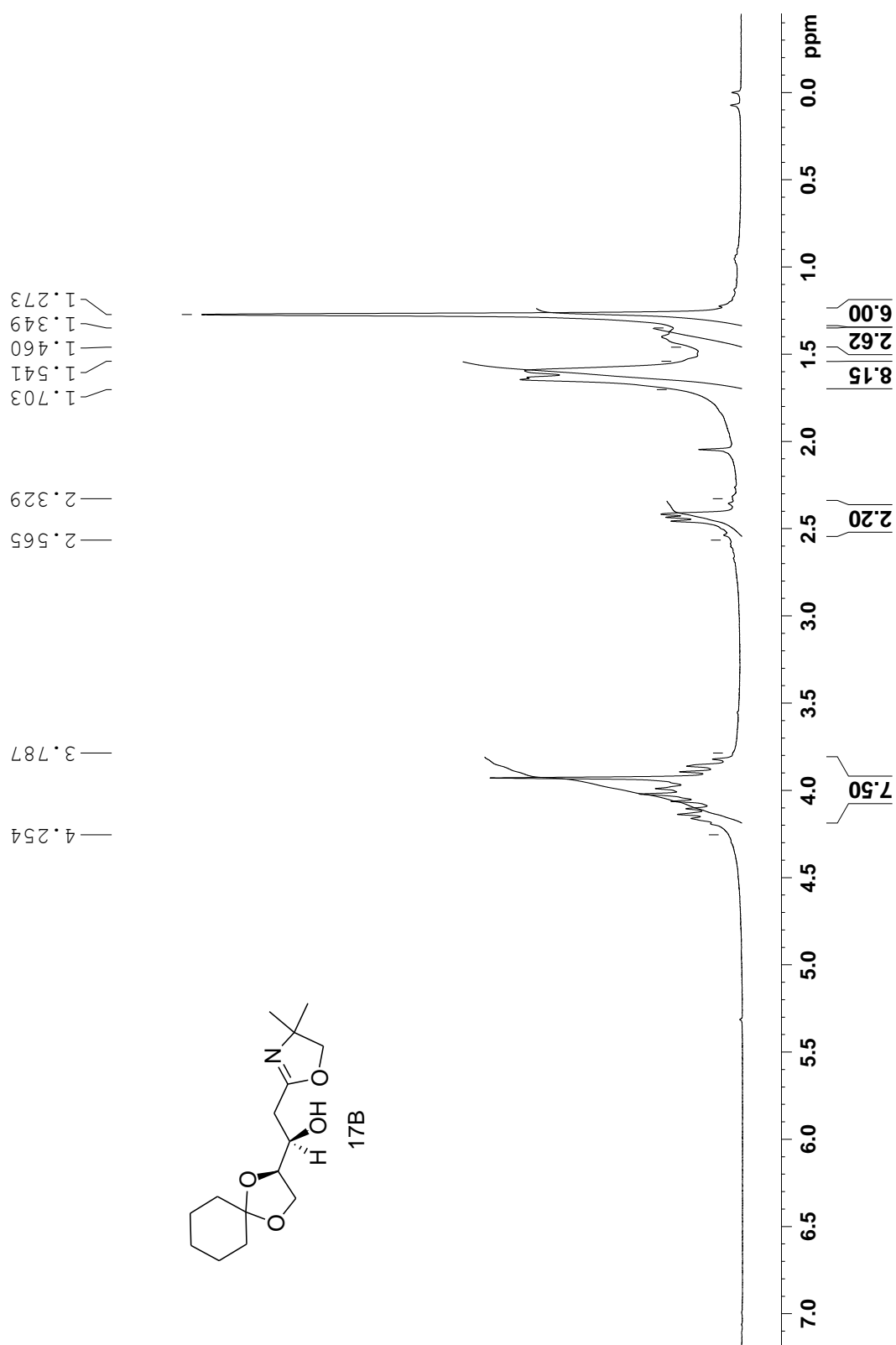


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do sulfóxido 15

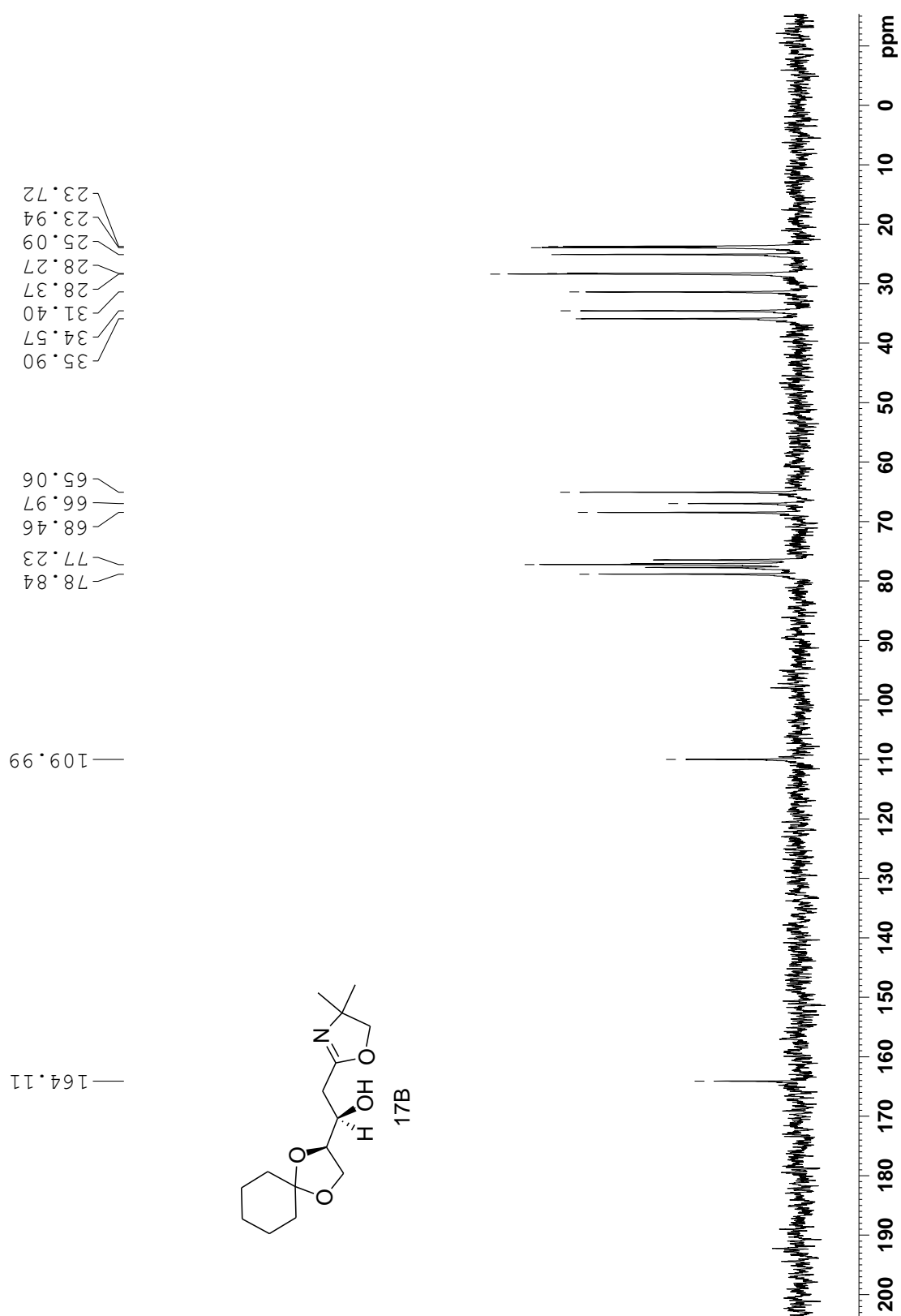
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do sulfóxido 15

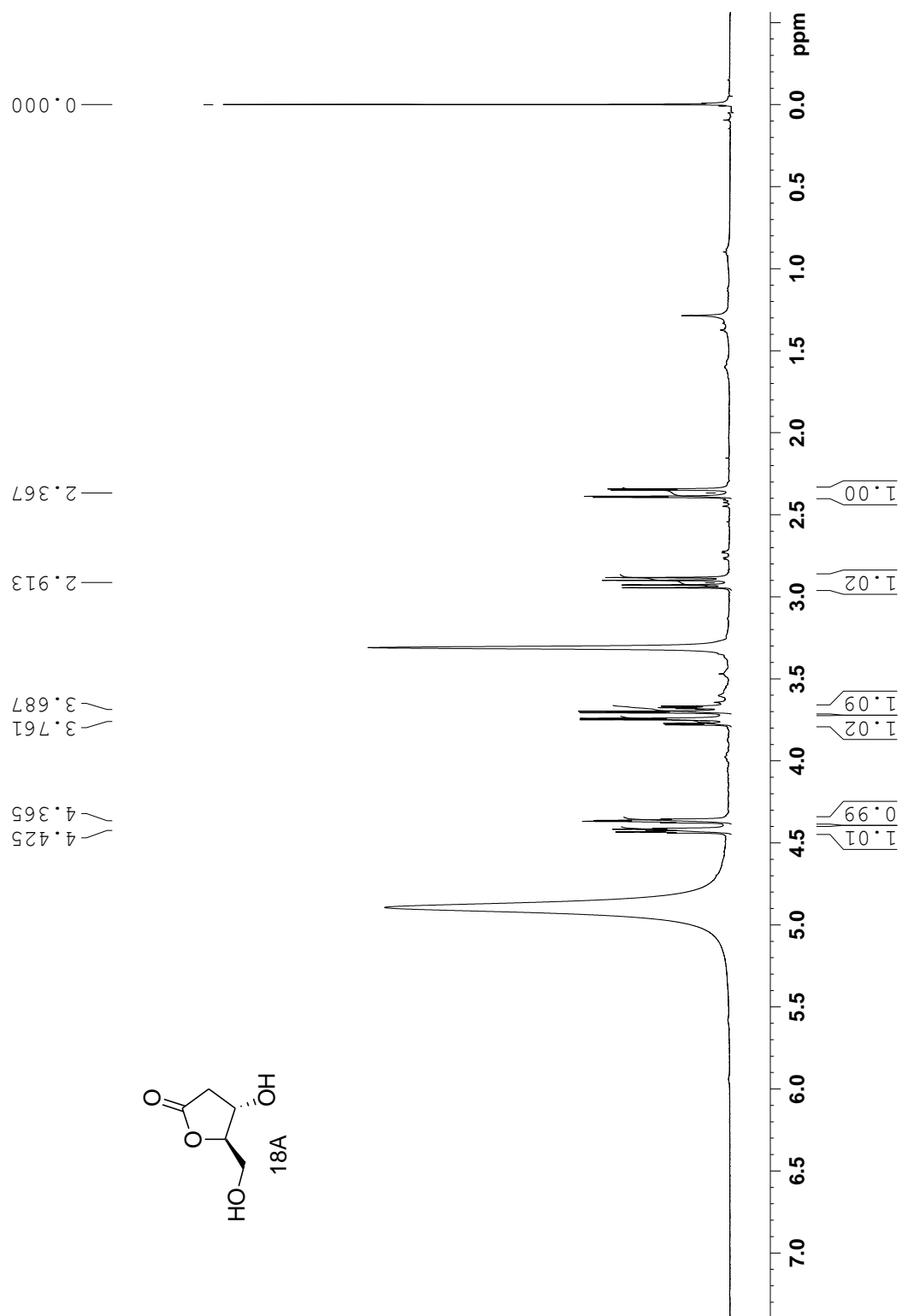
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de adição 17A

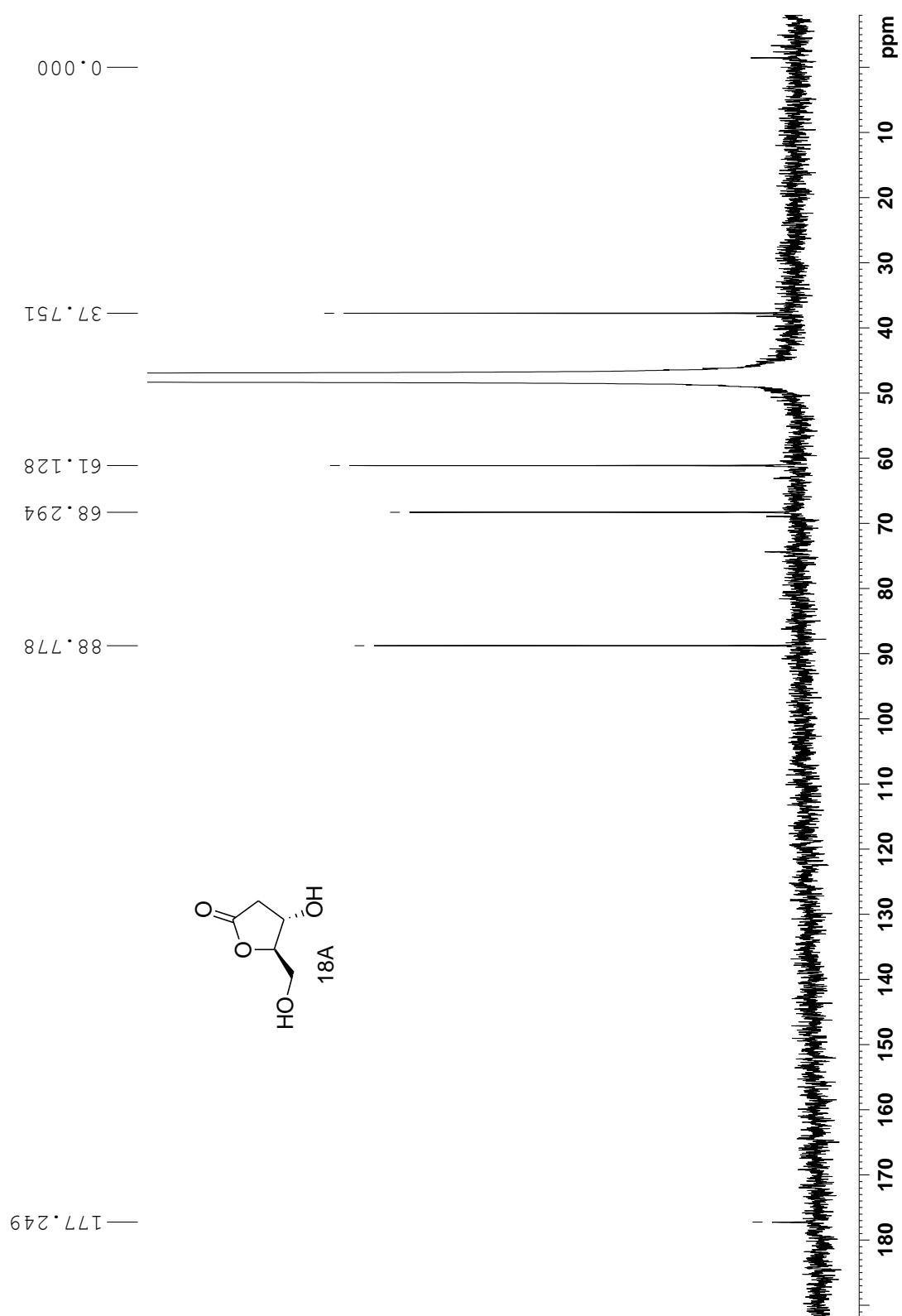
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto de adição 17A**

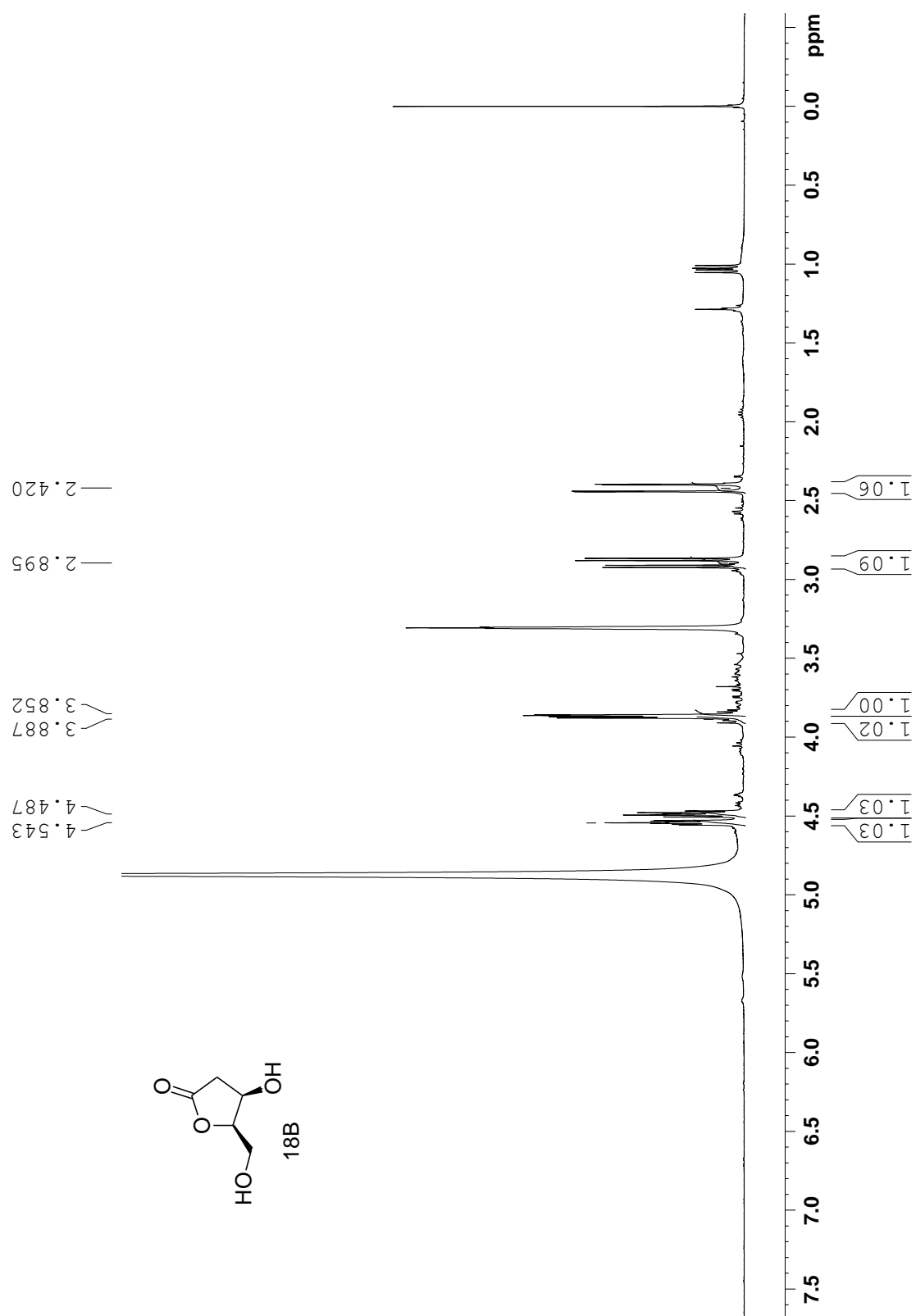
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do produto de adição 17B



**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do produto de adição 17B**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da lactona 18A

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da lactona 18A

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da lactona 18B

**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da lactona 18B**